

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

УДК 615.9:613.632

**БОГДАНОВ  
РУСЛАН ВАЛЕРЬЕВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ  
ФОРМАЛЬДЕГИДА И СТИРОЛА И РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ ИХ  
СОВМЕСТНОГО СОДЕРЖАНИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.04 – токсикология

Минск, 2017

Работа выполнена в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены»

**Научный руководитель:** **Соболь Юрий Александрович**,  
кандидат медицинских наук,  
заведующий лабораторией промышленной  
токсикологии республиканского унитарного  
предприятия «Научно-практический центр  
гигиены»

**Официальные оппоненты:** **Соколов Сергей Михайлович**,  
доктор медицинских наук, профессор, главный  
научный сотрудник лаборатории факторов  
среды обитания и технологий анализа рисков  
здоровью республиканского унитарного  
предприятия «Научно-практический центр  
гигиены»

**Семенов Игорь Павлович**,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой гигиены труда  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

Защита состоится 27 сентября 2017 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс: (017) 284-03-45, телефон ученого секретаря: (017) 284-13-79.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» августа 2017 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат биологических наук



Т.Д. Гриценко

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения комбинированного действия химических веществ на организм является актуальным направлением научных исследований в области профилактической токсикологии и занимает важное место в современной методологии оценки риска и разработке мероприятий, направленных на сохранение здоровья населения [З.И. Жолдакова, 2012; С.М. Новиков, 2016].

На промышленных предприятиях в результате технологических процессов, как правило, формируется загрязнение воздушной среды различными вредными веществами, при котором работающие подвергаются совместному воздействию токсикантов. При этом комбинированное действие в зависимости от физико-химических свойств, биологической активности и уровней воздействия компонентов смеси может проявляться аддитивностью, антагонизмом или потенцированием, изменяя тем самым степень вредного влияния веществ на организм человека. Поэтому регламентирование многокомпонентных смесей в воздухе рабочей зоны следует проводить не только на основе принципов и методов, принятых при нормировании отдельных веществ, но и с учетом характера комбинированного действия.

Современные подходы к изучению комбинированного действия вредных веществ в различных объектах среды обитания отражены в ряде публикаций [М.А. Пинигин, 2001; С.В. Криштопенко, 2008; US.EPA, 2007; EFSA, 2010; WHO, 2010; Б.А. Кацнельсон, 2015]. Несмотря на значительный объем проведенных исследований, наличие разнообразных комбинаций химических соединений и отсутствие единых экспериментальных и математических моделей оценки совместного действия токсикантов требуют совершенствования методических подходов к изучению и количественному анализу характера комбинированного действия химических веществ.

К числу распространенных комбинаций вредных веществ, присутствующих в воздушной среде предприятий нефтехимической промышленности, машиностроения, производства строительных материалов и других отраслей, относятся формальдегид и стирол. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии многочисленных экспериментальных исследований по оценке изолированного токсического действия формальдегида и стирола [П.А. Нагорный, 1978; Е.Н. Крылова, 1987]. Однако изучению их комбинированного воздействия на организм посвящены единичные научные работы и не обоснован регламент максимально допустимого совместного содержания в воздухе рабочей зоны [З.И. Меньшикова, 1975; Ю.А. Соболев, 2007].

Следовательно, регламентирование смеси формальдегида и стирола в воздухе рабочей зоны является актуальным и служит научной основой профилактических мероприятий на промышленных предприятиях.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с крупными научными программами и темами

Исследования выполнялись в рамках задания 05.05. «Разработать научно обоснованные экспериментальные модели по изучению характера комбинированного действия химических веществ» отраслевой научно-технической программы «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение» (№ госрегистрации 20130920, 2013-2017 гг.).

**Цель работы:** экспериментально установить характер комбинированного действия формальдегида и стирола на организм и научно обосновать регламент их совместного содержания в воздухе рабочей зоны.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих **задач:**

1. Выявить особенности токсического действия комбинации формальдегида и стирола в острых и подострых экспериментах при различных путях поступления в организм лабораторных животных.

2. Изучить аллергенное, мутагенное и генотоксическое действие смеси формальдегида и стирола в опытах *in vivo* и *in vitro*.

3. Установить характер комбинированного действия формальдегида и стирола в хронических экспериментах при различных режимах и уровнях ингаляционного воздействия на организм белых крыс с обоснованием регламента содержания их смеси в воздухе рабочей зоны.

4. Разработать методику экспериментального изучения и оценки характера комбинированного действия химических веществ в воздухе рабочей зоны с целью их регламентирования.

**Объекты исследования:** формальдегид, стирол, белые нелинейные крысы и мыши, тест-микроорганизмы *Salmonella typhimurium TA 100*.

**Предмет исследования:** биологические эффекты действия на организм лабораторных животных формальдегида, стирола и их комбинации.

**Научная новизна** состоит в том, что впервые:

– установлен характер комбинированного действия формальдегида и стирола на уровне летальных доз и концентраций при внутрибрюшинном и ингаляционном поступлении в организм лабораторных животных, которому свойственна видовая чувствительность (крысы/мыши);

– выявлено взаимное усиление аллергических и иммунотоксических проявлений при ингаляционном пути поступления в организм белых крыс комбинации формальдегида и стирола в концентрациях на уровне порогов хронического действия;

– в экспериментальных условиях при хроническом ингаляционном воздействии установлен потенцирующий характер комбинированного действия формальдегида и стирола, при этом проявления токсического действия на организм

белых крыс оказались более выраженными при интермиттирующем режиме по сравнению с постоянным;

– обоснован регламент совместного содержания в воздухе рабочей зоны формальдегида и стирола с применением методов количественного анализа характера комбинированного действия;

– разработана методика экспериментального изучения и оценки характера комбинированного действия химических веществ в воздухе рабочей зоны для их регламентирования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированное действие формальдегида и стирола на уровне смертельных эффектов при ингаляционном и внутрибрюшинном поступлении характеризуется видовой чувствительностью с менее чем аддитивным действием у белых мышей и более чем аддитивным у белых крыс. В подострых опытах при внутрижелудочном и ингаляционном воздействии бинарной смеси на организм белых крыс установлено токсическое действие с преимущественными изменениями показателей функционального состояния печени и антиоксидантной системы защиты организма.

2. Субхроническое комбинированное действие формальдегида и стирола в концентрациях на уровне порогов хронического действия на организм белых крыс характеризуется потенцированием аллергических и неспецифических иммунотоксических эффектов, что обуславливает повышенную аллергенную опасность смеси при ингаляционном поступлении.

3. Экспериментально установленное дозозависимое токсическое действие комбинации формальдегида и стирола при постоянном и интермиттирующих режимах воздействия в хронических опытах послужило научной основой для установления характера комбинированного действия и разработки регламента их совместного содержания в воздухе рабочей зоны с обоснованием методики изучения смесей химических веществ в воздушной среде производственных помещений.

### **Личный вклад соискателя**

При непосредственном участии автора выполнены исследования по всем разделам диссертации, включая анализ научной литературы, формирование цели, задач и программы исследований, подбор методических приемов, организацию и проведение экспериментальных исследований, статистическую обработку и анализ результатов. Совместно с научным руководителем сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту, разработаны нормативно-методические документы, подготовлены публикации по теме диссертации. При изложении данных, полученных совместно со специалистами республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», соавторы указаны в соответствующих публикациях [2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13-21]. Морфоло-

гическая оценка особенностей биологического действия формальдегидстирольной смеси в хроническом эксперименте выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет» при непосредственном консультировании кандидата медицинских наук, доцента А.И. Герасимовича, что нашло отражение в публикации [6]. На всех этапах работы вклад соискателя являлся определяющим.

#### **Апробация результатов диссертации**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV съезде токсикологов России с международным участием (г. Москва, 2013), III Российской конференции с международным участием «Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности России» (г. Москва, 2016), научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье и окружающая среда» (г. Минск, 2013, 2014, 2016), международных научных конференциях «Сахаровские чтения: экологические проблемы XXI века» (г. Минск, 2014-2017), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, 2014-2017), международной научно-практической конференции «Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития» (г. Минск, 2014), семинарах «Новые методы в практике государственного санитарного надзора» (г. Минск, 2015, 2016).

#### **Опубликованность результатов диссертации**

Основные результаты диссертационной работы изложены в 21 печатной работе, из них 8 – статьи в журналах и сборниках, 13 – в материалах конференций и съездов. В рецензируемых журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, опубликовано 7 статей (2,8 авторского листа), соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Утверждены Гигиенический норматив и Инструкция по применению. Получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка (на 26 стр.), включающего 276 источников (из них 54 иностранных и 21 авторских). Работа содержит 44 таблицы, 17 рисунков, 5 приложений.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

**Первая глава** посвящена аналитическому обзору научных публикаций по проблеме изучения многокомпонентного загрязнения воздушной среды вредными химическими веществами, которые в зависимости от их биологической ак-

тивности оказывают комбинированное действие различного характера. Отсутствие сведений о типе комбинированного действия формальдегида и стирола, присутствующих в воздушной среде ряда производств, послужило основанием для проведения настоящих исследований с целью совершенствования методических подходов по оценке токсического действия смесей вредных веществ.

### **Вторая глава «Материалы и методы исследования».**

Для реализации поставленных задач проведены экспериментальные исследования изолированного и комбинированного действия формальдегида и стирола на 1240 белых крысах и 480 белых мышах в острых, подострых и хронических опытах при различных дозах (концентрациях) и путях поступления в организм с определением комплекса морфофункциональных показателей организма лабораторных животных (таблица 1).

Таблица 1. – Методы экспериментальных исследований

Методы	Показатель
Токсикологические	Острая токсичность при внутрибрюшинном и ингаляционном воздействии. Субхроническая токсичность при внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии. Хроническая токсичность при постоянном и интермиттирующем режимах ингаляционного воздействия.
Санитарно-химические	Концентрация химических веществ в воздушной среде (формальдегид, стирол).
Физиологические	Масса тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), суммационно-пороговый показатель (СПП), тест «открытое поле» (горизонтальная и вертикальная двигательная активность, груминг, фризинг, норковый рефлекс).
Клинико-биохимические	Морфологический состав периферической крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула). Биохимические показатели: в сыворотке крови – содержание общего белка, липидов, хлоридов, мочевины, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холинэстеразы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ); в гемолизатах крови – содержание супероксиддисмутазы (СОД), активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ), в гомогенатах печени – содержание малатдегидрогеназы (МДГ).
Молекулярно-генетические	Мутагенная активность в тесте Эймса. Генотоксическое действие.
Аллергологические и иммунологические	Внутрикожный тест опухания лапы (ВТОЛ), реакция дегрануляции тучных клеток (РДТК), реакция специфического НСТ-теста (РСНСТ), реакция специфического лейколизиса (РСЛЛ), НСТ-тест, содержание в сыворотке крови лизоцима, циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), изучение активности комплемента, бактерицидной активности (БАСК), определение содержания Ig A, Ig M, Ig G, Ig E.
Морфологические	Макроскопические и микроскопические исследования внутренних органов.

Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (1986 г.).

На начальном этапе исследований в опытах на белых крысах и мышах определяли параметры токсикометрии формальдегида и стирола при однократном внутрибрюшинном ( $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ ) и ингаляционном поступлении ( $CL_{16}$ ,  $CL_{50}$ ,  $CL_{84}$ ), которые рассчитывали по методу пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона. Полученные данные использовали для установления характера комбинированного действия смеси путем постановки опытов в соответствии с методикой ортогонального планирования экспериментов [В.Н. Ракитский, 1985], которая позволяет охватить 9 вариантов соотношений сублетальных доз компонентов смеси. Зависимость летальности подопытных животных от действия формальдегида ( $x_1$ ), стирола ( $x_2$ ) и их комбинации ( $x_1x_2$ ), установленная в острых опытах, использована для составления уравнений множественной регрессии:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2, \quad (1)$$

где  $b_0$  – общая направленность действия при среднем значении факторов;

$b_1$ ,  $b_{11}$  – коэффициенты, отражающие линейные и нелинейные эффекты формальдегида,  $b_2$ ,  $b_{22}$  – стирола;

$b_{12}$  – эффект комбинированного действия формальдегида и стирола.

Кумулятивные свойства изучали по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича (1961) при внутрижелудочном введении белым крысам бинарной смеси формальдегида и стирола в дозах, кратных 1/5, 1/10 и 1/20  $DL_{50}$ . Исследование подострой токсичности изучаемой комбинации проводили в экспериментах на белых крысах при 14-кратном ингаляционном воздействии на двух уровнях, превышающих предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны в ~10 раз (формальдегид –  $5,5 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup>, стирол –  $310,2 \pm 10,2$  мг/м<sup>3</sup>) и в ~20 раз (формальдегид –  $10,5 \pm 0,9$  мг/м<sup>3</sup>, стирол –  $630,1 \pm 17,2$  мг/м<sup>3</sup>).

Аллергенное и иммунотоксическое действие смеси и ее компонентов изучали в модельных экспериментах на белых крысах по окончании субхронического ингаляционного воздействия на уровне порогов хронического действия (формальдегид –  $5,1 \pm 0,3$  мг/м<sup>3</sup>, стирол –  $50,2 \pm 1,9$  мг/м<sup>3</sup>). Генотоксичность определяли по степени фрагментации ДНК, которую выделяли из ткани печени белых крыс. Визуализацию ДНК после проведения электрофореза в аппарате Sub-Cell Model 192 Cell («Bio-Rad», США) осуществляли в проходящем ультрафиолетовом свете, используя систему «ChemiDoc» («Bio-Rad», США).

Оценку индукции генных мутаций формальдегида, стирола и их комбинации проводили *in vitro* в тесте Эймса на штамме *S. Typhimurium TA 100* в вариантах с полной и без метаболической активации в концентрациях с интервалом  $\frac{1}{2} \lg(\sqrt{10})$  между тестируемыми точками: 5,0; 1,25; 0,31; 0,078; 0,020 мкг/мл.

Хронические эксперименты при постоянном и интермиттирующем режимах воздействия смеси и ее компонентов моделировали путем ингаляционной затравки белых крыс на протяжении 4-х месяцев по 4 часа 5 раз в неделю в концентрациях на уровне порогов хронического действия, 0,5 и 0,25 от пороговых концентраций формальдегида и стирола. В постоянном режиме воздействия концентрации сохранялись на относительно равномерных уровнях в отличие от интермиттирующего, когда 40 минутные периоды воздействия чередовались с 20 минутными перерывами, при этом средневзвешенная концентрация соответствовала уровню постоянного режима. Соблюдение принципа равенства средневзвешенных концентраций обеспечивало равную дозу веществ, поступивших в организм животных при указанных режимах воздействия.

Для изучения особенностей токсического действия смеси и ее компонентов по окончании хронического эксперимента и восстановительного периода использовали комплекс физиологических, гематологических, биохимических показателей и патоморфологических исследований гистологических препаратов, изготовленных из органов белых крыс.

Характер комбинированного действия формальдегида и стирола устанавливали множественным регрессионным анализом и дивизивным методом в модификации М.Ю. Антонова по клинико-биохимическим показателям, которые статистически значимо отличались от контроля, с последующим расчетом коэффициентов комбинированного действия. При использовании метода регрессионного анализа составляли уравнения для каждого показателя с характеристикой типа комбинированного действия, при дивизивном – коэффициенты комбинированного действия рассчитывали как отношение эффекта при воздействии смеси веществ к средней сумме эффектов при изолированном влиянии каждого из компонентов смеси с учетом направленности токсического эффекта.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с применением параметрических («t» критерий Стьюдента) и непараметрических («U» критерий Манна-Уитни, «X» критерий Ван-дер-Вардена) методов исследования с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTICA 10. При описании результатов были использованы данные, представленные в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $P_{25}-P_{75}$ ), среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (m). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Третья глава «Комбинированное действие формальдегида и стирола в острых и подострых экспериментах».**

*Токсическое действие при однократном ингаляционном и внутрибрюшинном воздействии.* Параметры острой токсичности формальдегида и стирола, полученные в острых опытах (таблица 2), использовали для определения характера

комбинированного действия смеси в соответствии с матрицей ортогонального планирования экспериментов.

Таблица 2. – Параметры острой токсичности формальдегида и стирола

Вид животных	Вещество	Способы воздействия и показатели токсичности					
		ингаляционный			внутрибрюшинный		
		CL <sub>16</sub> , мг/м <sup>3</sup>	CL <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	CL <sub>84</sub> , мг/м <sup>3</sup>	DL <sub>16</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>84</sub> , мг/кг
Белые крысы	формальдегид	495	695 (615-785)	710	213	350 (253-483)	574
	стирол	8540	12250 (11722-12801)	13850	658	845 (716-997)	1070
Белые мыши	формальдегид	545	595 (483-687)	665	135	166 (110-249)	210
	стирол	19900	22400 (20740-24192)	24200	134	204 (157-265)	311

По результатам, полученным в опытах на белых крысах, составлены уравнения регрессии при ингаляционном поступлении ( $y=62,96+5,56x_1+13,89x_2-11,11x_1^2-2,78x_2^2+16,67x_1x_2$ ) и внутрибрюшинном воздействии ( $y=85,16+2,78x_1+8,35x_2-19,48x_1^2-2,78x_2^2+29,23x_1x_2$ ) смеси, интерпретация которых определила более чем аддитивный характер комбинированного действия формальдегида и стирола на уровне смертельных доз.

Математическая модель взаимовлияния компонентов, составленная по данным экспериментов на белых мышах при ингаляционном воздействии ( $y=31,48+13,89x_1+16,67x_2+2,78x_1^2+27,78x_2^2-8,33x_1x_2$ ) и внутрибрюшинном введении ( $y=25,87-2,81x_1+5,53x_2+2,81x_1^2-5,62x_2^2+4,15x_1x_2$ ), свидетельствует о менее чем аддитивном характере действия комбинации формальдегида и стирола.

Таким образом, комбинированному действию формальдегида и стирола на уровне смертельных доз при однократном ингаляционном и внутрибрюшинном поступлении в организм белых крыс и мышей свойственна видовая чувствительность с проявлением потенцирующего эффекта у белых крыс [9].

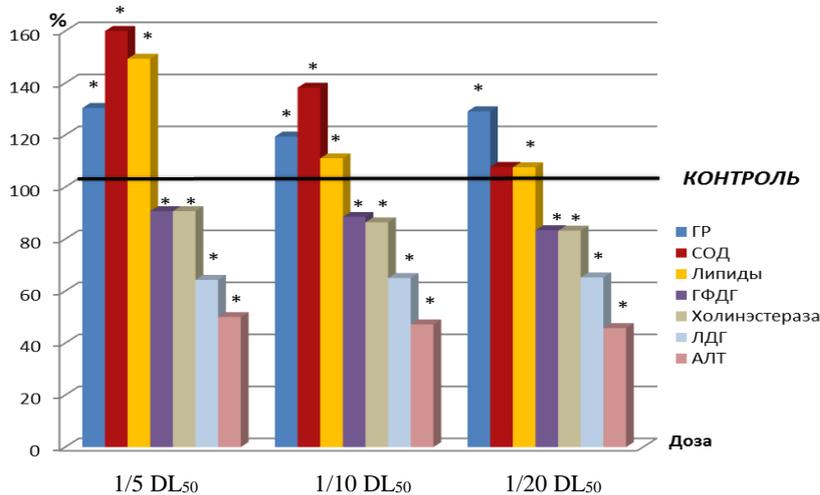
*Токсическое действие при повторном внутрижелудочном введении.* При многократном поступлении комбинации формальдегида и стирола в дозах, кратных 1/5, 1/10 и 1/20 DL<sub>50</sub> каждого из компонентов смеси, наблюдалась единичная гибель белых крыс, что указывает на слабую кумулятивную активность смеси (Л.И. Медведь, 1965) [2]. О наличии токсических эффектов свидетельствует отставание в приросте массы тела животных во всех подопытных группах по сравнению с контролем до 20,8 % ( $p<0,05$ ) при дозе, кратной 1/5 DL<sub>50</sub>. При воздействии бинарной смеси в максимальной дозе статистически значимо увеличились массовые коэффициенты печени, сердца и селезенки на 19,9 %, 19,1 %, 37,8 % соответственно.

При действии смеси в изучаемых дозах выявлено снижение количества нейтрофилов от 55,4 % (1/5 DL<sub>50</sub>) до 31,2 % (1/20 DL<sub>50</sub>) на фоне увеличения чис-

ла моноцитов. Введение смеси в дозе  $1/5 DL_{50}$  вызывало уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах на 5,3 % ( $p < 0,05$ ), увеличение числа лимфоцитов на 15,5 % ( $p < 0,05$ ) и эозинофилов в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Повторное внутрижелудочное введение белым крысам смеси формальдегида и стирола во всех испытуемых дозах привело к росту содержания липидов в сыворотке крови на 15,6–49,3 % ( $p < 0,05$ ), к снижению активности холинэстеразы на 9,3–16,8 % ( $p < 0,05$ ), АЛТ более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а также ЛДГ и ГФДГ с максимальным отклонением на дозу, кратную  $1/5 DL_{50}$ , соответственно на 35,7 % ( $p < 0,05$ ) и 16,6 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю.

Со стороны антиоксидантной системы защиты организма при дозах, кратных  $1/5 DL_{50}$  и  $1/10 DL_{50}$ , установлен рост активности ГР на 30,3 % ( $p < 0,05$ ) и 19,4 % ( $p < 0,05$ ) и увеличение содержания СОД на 63,2 % ( $p < 0,05$ ) и 38,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Воздействие дозы  $1/20 DL_{50}$  характеризовалось увеличением активности ГР на 29,1 % ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).



\* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$

**Рисунок 1. – Биохимические показатели белых крыс при изучении кумулятивных свойств смеси формальдегида и стирола**

Следовательно, смесь формальдегида и стирола в условиях повторного внутрижелудочного введения не обладает кумуляцией на уровне смертельных эффектов, однако представляет опасность развития хронической интоксикации.

*Токсическое действие при повторном ингаляционном воздействии.* На протяжении подострого эксперимента при воздействии смеси формальдегида и стирола в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 10 и 20 раз, внешних признаков интоксикации и гибели животных не установлено. Прирост массы тела опытных животных и ОКМ внутренних органов соответствовали таковым в контрольной группе.

Токсическое действие смеси формальдегида и стирола в концентрациях  $10,5 \pm 0,9 \text{ мг/м}^3$  и  $630,1 \pm 17,2 \text{ мг/м}^3$  проявлялось нарушением функционального

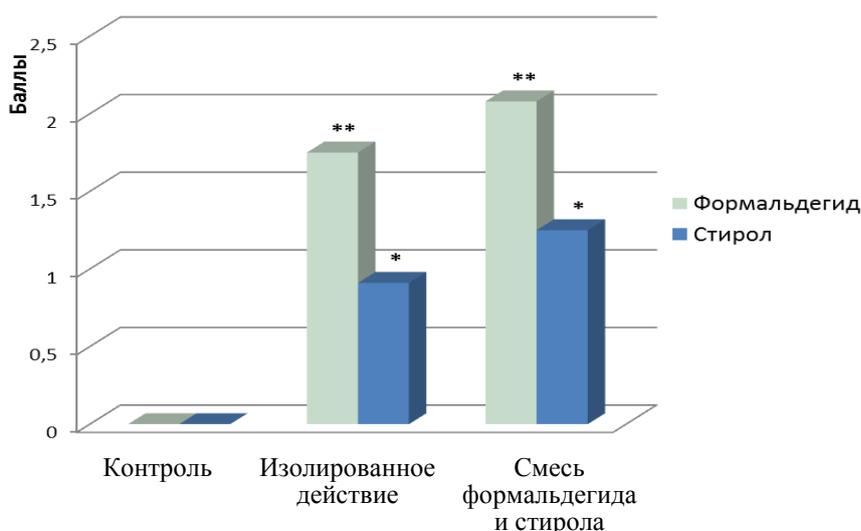
состояния ЦНС в виде увеличения СПП в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и изменением ориентировочно-исследовательского поведения животных в тесте «открытое поле» (увеличение фризинга в 3 раза,  $p < 0,05$ ) и норкового рефлекса в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у опытных животных наблюдалось нарушение ферментной антиоксидантной системы – снижение содержания СОД на 33,7 % ( $p < 0,05$ ) и увеличение активности ГР на 6,1 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю.

При снижении в смеси воздействующих концентраций формальдегида до  $5,5 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup> и стирола до  $310,2 \pm 10,2$  мг/м<sup>3</sup> со стороны изучаемых клинико-биохимических показателей выявлено только снижение содержания СОД на 42,5 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при повторном ингаляционном воздействии смеси формальдегида и стирола на организм в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 10 и 20 раз, установлены преимущественно дозозависимые изменения показателей функционального состояния нервной системы и антиоксидантной системы защиты организма.

**Четвертая глава «Аллергенное, иммунотоксическое, мутагенное и генотоксическое действие формальдегида, стирола и их комбинации в опытах *in vivo* и *in vitro*».**

В опытах на белых крысах установлено, что формальдегид индуцировал у животных гипериммунный ответ по замедленному типу гиперчувствительности (ГЗТ): абсолютный показатель ВТОЛ на провокационную пробу с формальдегидом в 4,4 раза превышал контроль ( $p < 0,001$ ), при этом относительный интегральный показатель составлял  $1,75 \pm 0,22$  балла ( $X = 8,74$ ,  $p < 0,01$ ) (рисунок 2).



\* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$ ;

\*\* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,01$

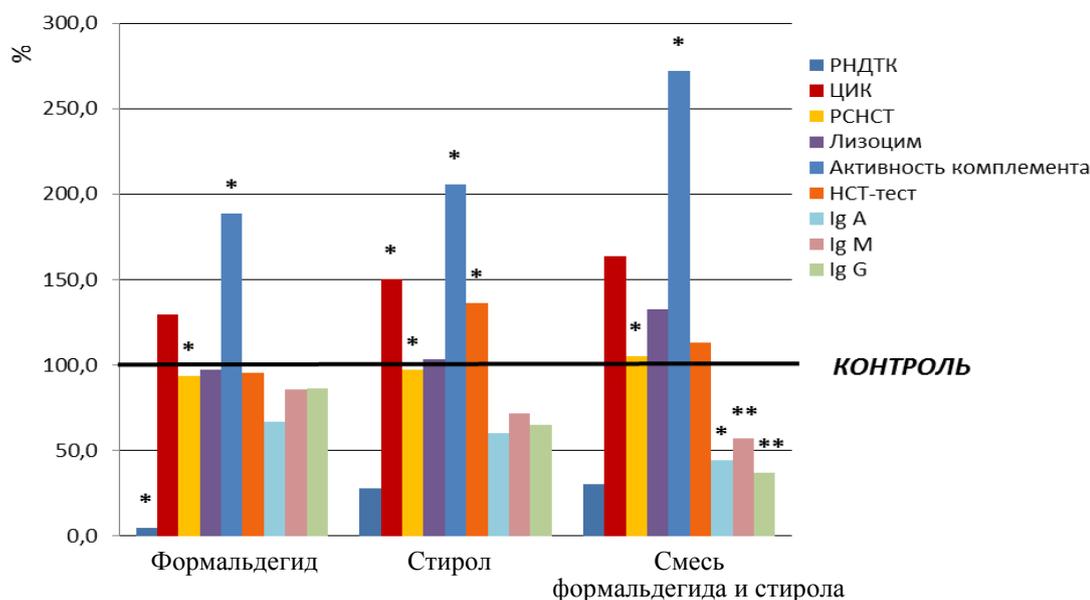
**Рисунок 2. – Выраженность сенсibilизации белых крыс при ингаляции формальдегидом, стиролом и их смесью (по ВТОЛ в баллах)**

При изолированном влиянии стирола наблюдалась аналогичная картина: абсолютный показатель ВТОЛ в 3,3 раза превышал контроль ( $p < 0,05$ ) при относительном –  $0,91 \pm 0,08$  балла ( $X = 8,02$ ,  $p < 0,01$ ), что указывает на высокий уровень сенсибилизации организма подопытных животных к стиrolу.

На комбинированное ингаляционное воздействие изучаемых веществ выявлено формирование в организме белых крыс существенно более высокого уровня ГЗТ. Так, при тестировании формальдегидом наблюдалось увеличение абсолютного и относительного показателя ВТОЛ по отношению к опытным животным, подвергавшимся изолированному воздействию формальдегида, соответственно на 15,1 % и 18,9 % ( $p < 0,05$ ), на провокационную пробу со стиrolом – возрастание на 31,4 % и 37,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Ингаляционное воздействие формальдегида и стирола приводило к активации в организме животных механизмов аллергической реакции по комплементзависимому цитотоксическому типу, о чем свидетельствует статистически значимое возрастание комплементарной активности сыворотки крови.

На комбинированное действие указанных веществ интенсивность аллергического процесса цитотоксического типа в организме белых крыс была наибольшей (рисунок 3).



\* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$ ;

\*\* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,001$

**Рисунок 3. – Иммуно-аллергологические показатели белых крыс, сенсибилизированных формальдегидом и стиrolом**

Концентрация ЦИК в сыворотке крови белых крыс по окончании затравки стиrolом и бинарной смесью возрастала в 1,5 ( $p < 0,05$ ) и 1,6 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, что косвенно свидетельствует о развитии аллергических механизмов иммунокомплексного типа.

При изолированном воздействии формальдегида и стирола индексы специфической стимуляции гранулоцитов крови (РСНСТ) были ниже (соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе. Воздействие на организм белых крыс изучаемой комбинации токсикантов сопровождалось значительным возрастанием в гранулоцитах уровня продукции кислородных радикалов по отношению к контролю ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о высокой степени сенсibilизации гранулоцитов крови к смеси гаптенa.

Установлено неспецифическое активирующее влияние стирола на функциональную фагоцитарную способность гранулоцитов крови опытных животных по НСТ-тесту, при котором уровни кислородного метаболизма в гранулоцитах крови при их стимуляции опсонизированным зимозаном возрастали по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Комбинированное воздействие формальдегида и стирола сопровождалось угнетением синтеза антител у подопытных животных, у которых содержание в сыворотке крови всех основных классов иммуноглобулинов было снижено в 2 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к контролю, что свидетельствует об ингибирующем иммунотоксическом действии стирола и бинарной смеси на В-клеточное звено системы иммунитета.

Вышеизложенное свидетельствует, что ингаляционное воздействие бинарной смеси формальдегида и стирола приводит к существенному возрастанию в организме опытных животных интенсивности аллергических процессов, сопровождаемых одновременно усилением проявлений иммунотоксического действия [8].

Потенциальной мутагенной активности комбинации формальдегида и стирола в концентрациях 5,0; 1,25; 0,31; 0,078; 0,020 мкг/мл в вариантах с полной и без метаболической активации в тесте Эймса на штамме *S. Typhimurium TA 100* не установлено.

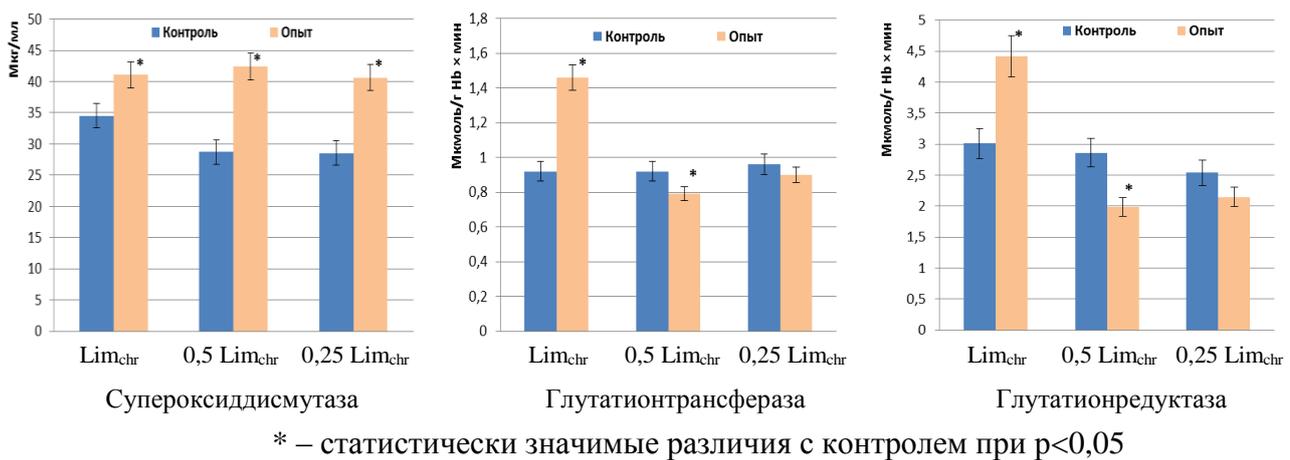
В условиях субхронического ингаляционного воздействия на уровне пороговых концентраций бинарная смесь не индуцировала процессы фрагментации ДНК, что указывает на отсутствие генотоксического действия.

**Пятая глава «Комбинированное действие формальдегида и стирола в хронических экспериментах при различных режимах ингаляционного воздействия».**

При постоянном и интермиттирующем режимах воздействия формальдегида, стирола и их смеси в концентрациях на уровне  $Lim_{chr}$ ,  $0,5 Lim_{chr}$  и  $0,25 Lim_{chr}$  клинических признаков интоксикации и гибели белых крыс не зарегистрировано. Изменений функционального состояния нервной системы подопытных животных по величине СПИ и поведенческим реакциям не выявлено. Гематологические показатели находились в пределах физиологической нормы.

Изолированное воздействие компонентов смеси вызывало токсические эффекты в организме подопытных животных на уровне пороговых концентраций. При интермиттирующем режиме затравки формальдегидом наблюдалось увеличение активности ГТ на 25,7 % ( $p < 0,05$ ) и ЛДГ на 17,4 % ( $p < 0,05$ ), стиролом – рост активности холинэстеразы на 22,3 % ( $p < 0,05$ ) и содержания белка на 3,1 % ( $p < 0,05$ ) в отличие от постоянного, при котором снижалась только активность холинэстеразы на 6,9 % ( $p < 0,05$ ) при воздействии формальдегида и на 9,1 % – стирола ( $p < 0,05$ ).

Комбинация формальдегида и стирола при интермиттирующем режиме затравки в концентрациях на уровне  $Lim_{chr}$  и  $0,5 Lim_{chr}$  вызывала более выраженные проявления токсического действия по сравнению с постоянным. При воздействии смеси на уровне  $Lim_{chr}$  наблюдалась активизация процессов антиоксидантной системы защиты организма опытных животных в виде увеличения активности ГР на 46,8 % ( $p < 0,05$ ), ГТ на 58,6 % ( $p < 0,05$ ) и содержания СОД на 18,9 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю (рисунок 4).



**Рисунок 4. – Показатели антиоксидантной системы защиты организма белых крыс при хроническом интермиттирующем воздействии комбинации формальдегида и стирола на уровне  $Lim_{chr}$ ,  $0,5 Lim_{chr}$  и  $0,25 Lim_{chr}$**

На нарушение функционального состояния печени указывают возрастание активности ЛДГ на 38,7 %, холинэстеразы на 41,1 %, содержания общих липидов на 30,9 % и белка на 2,3 %, а также снижение активности ГФДГ на 7,5 %, которые статистически значимо отличались от контроля.

Снижение концентрации компонентов смеси до  $0,5 Lim_{chr}$  вызывало у животных опытной группы аналогичные проявления токсического действия. В восстановительном периоде по окончании хронического комбинированного воздействия формальдегида и стирола наблюдалось увеличение активности ГТ на 16,5 % ( $p < 0,05$ ) и содержания СОД на 35,9 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, что свидетельствует о стойком характере развившихся токсических эффектов. Выявленные изменения биохимических показателей сопровождалась струк-

турными нарушениями печени в виде микровезикулярной жировой и зернистой белковой дистрофии гепатоцитов перипортальной зоны печеночных долек, зернистой белковой дистрофии эпителия извитых канальцев и нарушением микроциркуляции в почках, деструктивными и воспалительными процессами в легких и трахее опытных крыс [6].

При концентрации на уровне  $0,25 \text{ Lim}_{\text{chr}}$  комбинированная токсичность проявилась увеличением содержания СОД на 42,3 % ( $p < 0,05$ ) без существенных сдвигов других изученных морфофункциональных показателей.

Постоянный режим воздействия комбинации формальдегида и стирола на уровне порогов их хронического действия вызывал отставание прироста массы тела подопытных животных на 7,9 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем и изменения показателей, указывающих на выраженную антихолинэстеразную активность (снижение холинэстеразы на 22,9 %,  $p < 0,05$ ), активацию процессов перекисного окисления липидов (увеличение активности ГР на 43,8 %,  $p < 0,05$  и ГФДГ на 14,3 %,  $p < 0,05$ ) и нарушение целостности мембранных структур гепатоцитов (увеличение активности АСТ на 15,6 %,  $p < 0,05$ ).

Воздействие бинарной смеси в концентрации на уровне  $0,5 \text{ Lim}_{\text{chr}}$  проявилось статистически значимым увеличением содержания СОД и общих липидов на 29,5 % и 22,6 % соответственно, снижением активности ГФДГ на 16,6 %. Со стороны активности сывороточных аминотрансфераз отмечалось снижение АЛТ на 25,0 % ( $p < 0,05$ ) и увеличение АСТ на 20,1 % ( $p < 0,05$ ).

Комбинация формальдегида и стирола при ингаляции в постоянном режиме на уровне  $0,25 \text{ Lim}_{\text{chr}}$  вызывала снижение активности холинэстеразы на 7,9 % ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови белых крыс на фоне отсутствия изменений со стороны других клинико-биохимических показателей.

Таким образом, при комбинированном действии формальдегида и стирола при различных режимах ингаляционного воздействия концентрации смеси на уровнях порога и  $0,5$  порога хронического действия компонентов являются эффективно действующими, а пороговой концентрацией бинарной смеси по лимитирующим показателям вредного действия (содержание СОД для интермиттирующего и активность холинэстеразы для постоянного режимов) является уровень  $0,25$  от пороговых концентраций компонентов смеси.

По результатам хронического эксперимента с использованием множественного регрессионного анализа и дивизивного метода для каждого морфофункционального показателя, статистически значимо отличающегося от контроля, рассчитаны значения коэффициентов комбинированного действия и установлен потенцирующий характер токсического действия смеси.

В качестве регламента совместного содержания в воздухе рабочей зоны формальдегида и стирола рекомендован установленный при пороговой

концентрации смеси коэффициент комбинированного действия, равный 1,25, который следует учитывать в формуле А.Г. Аверьянова:

$$\left( \frac{K_1}{ПДК_{врз\ 1}} + \frac{K_2}{ПДК_{врз\ 2}} \right) \times 1,25 \leq 1, \quad (2)$$

где  $K_1$ ,  $K_2$  – фактические концентрации в воздухе рабочей зоны формальдегида и стирола;

$ПДК_{врз\ 1}$ ,  $ПДК_{врз\ 2}$  – предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны формальдегида и стирола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Характер комбинированного действия формальдегида и стирола в условиях однократного ингаляционного и внутрибрюшинного поступления в организм экспериментальных животных на уровне смертельных концентраций и доз имеет видовую чувствительность и проявляется менее чем аддитивным действием у белых мышей и более чем аддитивным у белых крыс. В подострых опытах при внутрижелудочном введении белым крысам комбинации формальдегида и стирола в дозах 1/5, 1/10 и 1/20  $DL_{50}$  и ингаляционном воздействии в концентрациях, превышающих установленные предельно допустимые в 10 и 20 раз, выявлено развитие токсических эффектов дозозависимого характера с преимущественным нарушением функционального состояния печени и антиоксидантной системы защиты организма [1, 2, 9, 10, 11, 12, 13, 15].

2. Ингаляционное субхроническое воздействие комбинации формальдегида и стирола в концентрациях  $5,1 \pm 0,3$  мг/м<sup>3</sup> и  $50,2 \pm 1,9$  мг/м<sup>3</sup>, соответствующих порогу их хронического действия, вызывало достоверное возрастание в организме белых крыс интенсивности аллергических процессов с одновременным усилением проявлений иммунотоксического действия вследствие потенцирования эффектов компонентов смеси. Генотоксического действия смеси по результатам анализа ДНК, выделенной из ткани печени подопытных животных, не установлено. Индукция генных мутаций в тесте Эймса в вариантах без метаболической и с метаболической активацией на воздействие формальдегида, стирола и их комбинации в изученных концентрациях не выявлена [8, 21].

3. При различных режимах хронического ингаляционного воздействия комбинации формальдегида и стирола в концентрациях на уровне 0,5 и порога хронического действия установлено, что токсическое действие на организм белых крыс оказалось более выраженным при интермиттирующем воздействии по сравнению с постоянным и проявилось нарушением антиоксидантной системы защиты организма, функционального и морфологического состояния печени

и почек, деструктивными и воспалительными процессами в легких и трахее. О стойкости токсических эффектов, вызываемых воздействием комбинации на уровне  $0,5 \text{ Lim}_{\text{chr}}$ , указывало увеличение активности ГТ на 16,5 % ( $p < 0,05$ ) и содержания СОД на 35,9 % ( $p < 0,05$ ) в крови опытных животных по окончании восстановительного периода. При постоянном режиме по сравнению с интермиттирующим воздействием количество изменившихся статистически значимых показателей оказалось меньше в 1,8 раза при пороговой концентрации и в 1,6 раза при  $0,5 \text{ Lim}_{\text{chr}}$ . Концентрация на уровне  $0,25 \text{ Lim}_{\text{chr}}$  может быть принята в качестве порога хронического действия смеси по лимитирующим показателям вредности, которыми являются содержание СОД при интермиттирующем и активность холинэстеразы при постоянном режимах воздействия [3, 5, 6, 7, 16, 19].

4. Комбинированное действие формальдегида и стирола на уровне пороговых концентраций при постоянном и интермиттирующем режимах хронического ингаляционного воздействия на организм белых крыс характеризуется усилением токсических эффектов по сравнению с изолированным влиянием компонентов смеси. Применение регрессионного и дивизивного методов анализа позволило установить более чем аддитивный характер действия (потенцирование) комбинации и определить величину коэффициента комбинированного действия (1,25), которая является регламентом максимального допустимого совместного содержания формальдегида и стирола в воздухе рабочей зоны [4, 14, 17, 23].

5. Разработана методика проведения экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с количественной оценкой их токсического эффекта для регламентирования многокомпонентных смесей в воздухе рабочей зоны, что повысит эффективность контроля за состоянием воздушной среды на промышленных предприятиях [18, 20, 22].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Научные результаты проведенных исследований позволили обосновать гигиенический норматив «Коэффициент комбинированного действия формальдегида и стирола в воздухе рабочей зоны» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 12 апреля 2016 года) и разработать методику постановки токсикологических исследований по экспериментальному изучению характера комбинированного действия химических веществ на организм, которая изложена в Инструкции по применению № 023-1215 «Оценка характера комбинированного действия химических веществ в воздухе рабочей зоны» (утверждена Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 16 декабря 2015 года) [22, 23].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Статьи в научных журналах и сборниках**

1. Богданов, Р. В. К вопросу комбинированной токсичности смеси формальдегида и стирола в опытах *in vivo* / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; [ред. Г. Е. Косяченко]. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 138–142.

2. Особенности токсического действия смесевой композиции формальдегида и стирола при повторном внутрижелудочном введении / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, А. А. Ушков, Н. Н. Табелева // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. : в 2 т. / Науч.-практ. центр гигиены ; ред. колл. : С. И. Сычик [и др.]. – Минск, 2014. – Т. 1, вып. 24. – С. 182–186.

3. Богданов, Р. В. Экспериментальные данные о влиянии монотонного и интермиттирующего режима воздействия на характер токсического действия формальдегида / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Е. В. Колеснёва // Новые исследования молодых ученых 2015 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2015. – С. 12–15.

4. Богданов, Р. В. Биологическое действие формальдегид/стирольной смеси при различных режимах ингаляционного воздействия / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. в 2-х т. / Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Т. 2, вып. 25. – С. 68–71.

5. Белковый профиль сыворотки крови крыс при комбинированном действии формальдегида и стирола / Е. В. Колеснёва, Р. В. Богданов, А. А. Ушков, Ю. А. Соболев // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. в 2-х т. / Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Т. 2, вып. 25. – С. 99–102.

6. Богданов, Р. В. Особенности биологического действия формальдегид-стирольной смеси в хроническом эксперименте / Р. В. Богданов, А. И. Герасимович // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Науч.-практ. центр гигиены ; [гл. ред. С. И. Сычик]. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 200–203.

7. Колеснёва, Е. В. Экспериментальная оценка действия формальдегида, стирола и их бинарной смеси при ингаляционном воздействии / Е. В. Колеснёва, Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Науч.-практ. центр гигиены ; [гл. ред. С. И. Сычик]. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 231–233.

8. Богданов, Р. В. Аллергенные и иммунотоксические свойства смеси формальдегида и стирола / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Г. И. Эрм // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Науч.-практ. центр гигиены ; [гл. ред. С. И. Сычик]. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 197–200.

### Материалы конференций

9. Богданов, Р. В. Изучение комбинированного действия формальдегида и стирола в остром опыте *in vivo* / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Шевчук // IV Съезд токсикологов России : сб. науч. тр., Москва, 6-8 нояб. 2013 г. / под ред. : Г. Г. Онищенко, Б. А. Курляндского. – М., 2013. – С. 111–113.

10. Богданов, Р. В. Изучение кумулятивных свойств формальдегида, стирола и их смеси / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко // Сахаровские чтения 2014 года: экологические проблемы XXI века : материалы 14-й междунар. науч. конф., Минск, 29-30 мая 2014 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова ; под ред. : В. И. Дуная, С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2014. – С. 65.

11. Богданов, Р. В. Особенности токсического действия формальдегид/стирольной смеси при ингаляционном воздействии / Р. В. Богданов, Л. М. Бондаренко, Ю. А. Соболев // Роль и место гигиенической науки и практики в формировании здоровья нации : сб. тез. межвуз. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 130-ю каф. общ. гигиены МПФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 6 нояб. 2014 г. – М., 2014. – С. 227–228.

12. Богданов, Р. В. Оценка кумулятивных свойств бинарной смеси формальдегида и стирола / Р. В. Богданов // Окружающая среда и здоровье. Здоровая среда здоровое наследие : материалы V Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов с междунар. участием, Москва, 25-26 сент. 2014 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации ; НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина. – М., 2014. – С. 67–70.

13. Богданов, Р. В. Экспериментальная оценка комбинированного действия смеси формальдегида и стирола / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко // Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию каф. гигиены и мед. экологии БелМАПО, Минск, 12 июня 2014 г. / БелМАПО ; редкол. : Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 51–54.

14. Богданов, Р. В. О комбинированном действии формальдегид/стирольной смеси в хроническом эксперименте / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, В. М. Василькевич // Сахаровские чтения 2015 года: экологические проблемы XXI века : материалы 15-й междунар. науч. конф., Минск, 21-22 мая 2015 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова ; под ред. : С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2015. – С.108–109.

15. Василькевич, В. М. Сенсibiliзирующая активность стиролсодержащих смесей при подостром ингаляционном воздействии / В. М. Василькевич, Р. В. Богданов // Сахаровские чтения 2015 года: экологические проблемы XXI века : материалы 15-й междунар. науч. конф., Минск, 21-22 мая 2015 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова ; под ред. : С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2015. – С. 113–114.

16. Kaliasniova (Kolesneva), K. V. The combined effect of formaldehyde and styrene on the blood serum protein composition of rats / K. V. Kaliasniova (Kolesneva), R. V. Bogdanov, Y. A. Sobol // Abstract book of Conference of Young Scientist (CYS-2015), Kyiv, Ukraine, 21-25 Sept., 2015. – Kyiv, 2015. – P. 146.

17. Богданов, Р. В. Биохимические показатели крыс при хроническом ингаляционном воздействии формальдегид/стирольной смеси [Электронный ресурс] / Р. В. Богданов, Е. В. Колеснёва, Ю. А. Соболев // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28 апр. 2016 г. / ГомГМУ ; редкол. : А. Н. Лызинов [и др.]. – Гомель, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

18. Богданов, Р. В. Оценка характера комбинированного действия химических веществ в токсикологическом эксперименте / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, И. С. Позняк // Сахаровские чтения 2016 года: экологические проблемы XXI века : материалы 16-й междунар. науч. конф., Минск, 19-20 мая 2016 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова БГУ ; под ред. : С. А. Маскевича, С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2016. – С. 113–114.

19. Колеснёва, Е. В. Использование гель-электрофоретических методов анализа белков в токсикологических исследованиях / Е. В. Колеснёва, Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев // Сахаровские чтения 2016 года: экологические проблемы XXI века : материалы 16-й междунар. науч. конф., Минск, 19-20 мая 2016 г. / МГЭУ им. А. Д. Сахарова БГУ ; под ред. : С. А. Маскевича, С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2016. – С. 133–134.

20. Богданов, Р. В. Методические основы изучения комбинированного действия химических факторов производственной среды / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко // Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности России : материалы III Рос. конф. с междунар. участием / Федер. агентство науч. орг. ; М-во пром. и торговли РФ ; Отд-ние химии и наук о материалах РАН ; ФГБУН «Институт хим. физики им. Н.Н. Семенова» РАН ; ФГУП «ГНИИ орган. химии и технологии», Москва, 8-9 июня 2016 г. – М., 2016. – С. 35.

21. Оценка мутагенного действия формальдегида и стирола / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, О. А. Емельянова, В. М. Василькевич // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века : материалы 17-й междунар. науч. конф., Минск, 18-19 мая 2017 г. / Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова ; редкол.: С. Е. Головатый [и др.]. – Минск, 2017. – С. 109–110.

### **Нормативно-методические документы**

22. Оценка характера комбинированного действия химических веществ в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : инструкция по применению

№ 023-1215 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 16.12.2015 г. / Р. В. Богданов, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко / Респ. унитар. предприятие «Научно-практический центр гигиены». – Минск, 2015. – Режим доступа: [http://www.rspch.by/DevelopedDocuments\\_2015.html](http://www.rspch.by/DevelopedDocuments_2015.html). – Дата доступа: 09.09.2016.

23. Коэффициент комбинированного действия формальдегида и стирола в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : гигиенич. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 12.04.2016, № 56. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/ru/static/acts/tehnicheskie/teksty/reglament\\_himfaktorov](http://minzdrav.gov.by/ru/static/acts/tehnicheskie/teksty/reglament_himfaktorov). – Дата доступа: 09.09.2016.

**РЭЗІЮМЭ****Багданаў Руслан Валер'евіч****Асаблівасці камбінаванага дзеяння фармальдэгіды і стыролу і рэгламентаванне іх сумеснага ўтрымання ў паветры рабочай зоны**

**Ключавыя словы:** камбінаванае дзеянне, фармальдэгід, стырол, лабараторныя жывёлы.

**Мэта даследавання:** эксперыментальна ўсталяваць характар камбінаванага дзеяння фармальдэгіды і стыролу і абгрунтаваць рэгламент іх сумеснага ўтрымання ў паветры рабочай зоны.

**Метады даследавання:** таксікалагічныя, санітарна-хімічныя, фізіялагічныя, гематалагічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, марфалагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню ў эксперыментальных умовах вывучаны асаблівасці таксічнага дзеяння бінарнай сумесі фармальдэгіды і стыролу і ўсталяваны больш чым аддытыўны характар камбінаванага дзеяння; устаноўлена ўзмацненне алергічных і імунатаксічных праяў пры інгаляцыйным шляху паступлення ў арганізм камбінацыі фармальдэгіды і стыролу ў канцэнтрацыях на ўзроўні парогаў хранічнага дзеяння; выяўлены асаблівасці развіцця таксічных эфектаў пры пастаянным і інтэрмітаваным рэжымах хранічнага інгаляцыйнага ўздзеяння на арганізм сумесі фармальдэгіды і стыролу, пры якіх характар іх патэнцыруючага таксічнага дзеяння захоўваецца; абгрунтаваны максімальна дапушчальны ўзровень сумеснага ўтрымання ў паветры рабочай зоны фармальдэгіды і стыролу з выкарыстаннем метадаў колькаснага аналізу характару камбінаванага дзеяння.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** правядзенне санітарна-гігіенічнага кантролю за станам паветранага асяроддзя прамысловых прадпрыемстваў і распрацоўка прафілактычных мерапрыемстваў па аздараўленні ўмоў працы.

**Вобласць ужывання:** Міністэрства аховы здароўя, цэнтры гігіены, эпідэміялогіі і грамадскага здароўя, навукова-даследчыя ўстановы.

**РЕЗЮМЕ****Богданов Руслан Валерьевич****Особенности комбинированного действия формальдегида и стирола и регламентирование их совместного содержания в воздухе рабочей зоны**

**Ключевые слова:** комбинированное действие, формальдегид, стирол, лабораторные животные.

**Цель исследования:** экспериментально установить характер комбинированного действия формальдегида и стирола на организм и научно обосновать регламент их совместного содержания в воздухе рабочей зоны.

**Методы исследований:** токсикологические, санитарно-химические, физиологические, гематологические, биохимические, иммунологические, морфологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые в экспериментальных условиях изучены особенности токсического действия бинарной смеси формальдегида и стирола и установлен более чем аддитивный (потенцирующий) характер комбинированного действия; установлено усиление аллергических и иммунотоксических проявлений при ингаляционном пути поступления в организм комбинации формальдегида и стирола в концентрациях на уровне порогов хронического действия; выявлены особенности развития токсических эффектов при постоянном и интермиттирующем режимах хронического ингаляционного воздействия на организм смеси формальдегида и стирола, при которых характер их потенцирующего токсического действия сохраняется; обоснован максимально допустимый уровень совместного содержания в воздухе рабочей зоны формальдегида и стирола с применением методов количественного анализа характера комбинированного действия.

**Рекомендации по использованию:** проведение санитарно-гигиенического контроля за состоянием воздушной среды промышленных предприятий и разработка профилактических мероприятий по оздоровлению условий труда.

**Область применения:** Министерство здравоохранения, центры гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, научно-исследовательские учреждения.

**SUMMARY****Bogdanov Ruslan****Features of combined action of formaldehyde and styrene and regulation of their combined concentration in the air of working zone**

**Keywords:** combined action, formaldehyde, styrene, laboratory animals.

**The aim of the work:** to experimentally establish the nature of the combined action of formaldehyde and styrene on the organism and scientifically justify rules of their combined concentration in the air of the working zone.

**The methods of research:** toxicological, sanitary-chemical, physiological, hematological, biochemical, immunological, morphological, statistical.

**The results and their novelty:** for the first time features of toxic effect mixture of formaldehyde and styrene were studied. The potentiating character of combined action of formaldehyde and styrene was established. The intensification of allergic and immunotoxic manifestations in the inhalation pathway of a mixture of formaldehyde and styrene on the threshold of chronic action levels was determined. The peculiarities of development of toxic effects with constant and intermittent modes of chronic inhalation exposure to the organism by formaldehyde and styrene mixture were established, in which nature of their potentiating action is preserved. The maximum permissible level of the formaldehyde and styrene mixture in the air of working zone was justified by quantitative analysis methods.

**The recommendation on practical use:** sanitary and hygienic control over the condition of the air environment of industrial enterprises and development of preventive measures to improve working conditions.

**The area of application:** Ministry of Health, Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Research Institutions.

---

Подписано в печать 22.08.2017 Формат 60x84<sub>1/16</sub> Бумага офсетная  
Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 1,4 Уч.изд.л. 1,5  
Тираж 60 экз. Заказ № 2431

ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2  
Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66

E-mail: [pravo-v@tut.by](mailto:pravo-v@tut.by); [pravo642@gmail.com](mailto:pravo642@gmail.com) Отпечатано на издательской системе  
KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика»

Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное  
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.  
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185