

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

УДК 615.47:661.744.224

ГРЫНЧАК
Виталий Александрович

**ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ДИИЗОНОНИЛФТАЛАТА И ЕГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ
В ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛАХ И ИЗДЕЛИЯХ
МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.04 – токсикология

Минск, 2019

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

Научный руководитель: **Сычик Сергей Иванович,**
кандидат медицинских наук, доцент,
директор республиканского унитарного
предприятия «Научно-практический центр
гигиены»

Официальные оппоненты: **Шевляков Виталий Васильевич,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры юридической психологии
учреждения образования «Минский
инновационный университет»

Насек Владимир Михайлович,
кандидат медицинских наук, заведующий
лабораторией токсикологии государственного
научного учреждения «Институт
биоорганической химии НАН Беларуси»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Защита состоится «26» июня 2019 г. в 14⁰⁰ 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, д. 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс: 8 (017) 284-03-45, телефон ученого секретаря: 8 (017) 284-13-79.

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

Автореферат разослан «__» мая 2019 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат биологических наук



Т. Д. Гриценко

ВВЕДЕНИЕ

Государственная политика в области обеспечения химической безопасности направлена на снижение уровня риска для здоровья населения от воздействия опасных химических факторов, что определяет возрастающую значимость первичной профилактики и их гигиенического регламентирования в среде обитания [Г. Г. Онищенко, 2013; С. И. Сычик, 2017]. Особого внимания заслуживает проблема изучения безопасного применения в медицинской практике новых материалов и изделий на полимерной основе. Одним из широко используемых материалов является поливинилхлорид (ПВХ), в производстве которого для придания изделиям эластичности и гибкости используются фталатные пластификаторы (ФП) – эфиры фталевой кислоты. В процессе эксплуатации изделий из ПВХ из-за отсутствия ковалентных связей пластификатора с молекулами полимера происходит миграция ФП в контактирующие с ними среды. Особую опасность представляет миграция фталатов из полимерных изделий медицинского назначения (контейнеры для хранения крови, трансфузионные системы, зонды, катетеры и др.), поскольку их прямому воздействию подвергается внутренняя среда организма пациента [J. W. Коо, 2002; Е. М. Коренева, 2011; Г. М. Балан, 2013].

На протяжении многих лет в производстве полимерных материалов использовались низкомолекулярные ФП, среди которых основными являлись диоктилфталат (ДОФ) и дибутилфталат (ДБФ), обладающие высокой миграционной способностью [Р. Ф. Гроссман, 2009; М. I. Gonzalez-Castro, 2011]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что указанные фталаты при длительном воздействии на организм вызывают выраженные токсические эффекты, поражая преимущественно репродуктивную и эндокринную системы [ВОЗ, ЮНЕП, 2012; R. T. Zoeller, 2012; A. Bergman, 2013; WHO, 2013, 2014; A. C. Gore, 2015; А. И. Никитин, 2016]. В подходах к регулированию применения фталатов имеются национальные отличия, в том числе использование оценки риска здоровью, установление допустимых уровней миграции из изделий; при этом в ряде стран введен запрет и/или ограничение использования ДОФ и ДБФ [В. А. Лазарева, 2011; О. О. Сеницына, 2018].

Поиск альтернативных ФП с улучшенными технологическими характеристиками и низкой миграционной способностью привел к широкому использованию новых высокомолекулярных пластификаторов, среди которых особое место занимает диизононилфталат (ДИНФ), имеющий два изомера (CAS № 68515-48-0 и № 28553-12-0). Анализ литературных данных [European Chemicals Bureau, 2003; ЕНСА, 2012, 2013] показывает, что изомер ДИНФ CAS № 28553-12-0, обладающий более разветвленной углеродной цепью и наиболее широко используемый в настоящее время в производстве ПВХ и изделий из него, не имеет полной токсикологической характеристики, не изучены закономерности его дозозависимого токсического и специфического действия на организм при длительной экспозиции, в том числе на эндокринную

и репродуктивную системы, не обоснован безопасный уровень миграции из изделий медицинского назначения [A. Godwin, 2013].

Проведение расширенных экспериментальных исследований по установлению дозозависимых эффектов токсического и специфического действия ДИНФ на организм, разработке лимитирующих показателей вредности и регламентированию в полимерных материалах и изделиях медицинского назначения с целью их безопасного использования является актуальным.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами. Диссертация выполнена в рамках задания 05.03. «Разработать гармонизированные с международными требованиями критерии гигиенической безопасности медицинских изделий лечебного и диагностического назначения» отраслевой научно-технической программы «Здоровье и среда обитания» (№ гос. регистрации 20162306, 2016-2020 гг.) и соответствует п. 4 Указа Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы» от 22.04.2015 г. № 166.

Цель исследования: установить особенности и закономерности токсического действия диизонилфталата на организм экспериментальных животных и научно обосновать регламент допустимого количества его миграции из полимерных материалов и изделий медицинского назначения.

Задачи исследования:

1. Определить опасность острых отравлений диизонилфталатом при различных путях поступления в организм экспериментальных животных, раздражающее и сенсибилизирующее действие, способность к кумуляции.

2. Установить количественные закономерности проявления токсичности диизонилфталата в хроническом эксперименте и определить лимитирующие показатели и биомаркеры ведущего вредного действия на организм для обоснования величины порога хронического действия.

3. Изучить в эксперименте особенности токсического действия диизонилфталата на эндокринную и репродуктивную системы, выявить мутагенные и цитотоксические свойства.

4. Научно обосновать величину допустимого количества миграции (ДКМ) диизонилфталата из полимерных материалов и изделий медицинского назначения.

Объекты исследования: диизонилфталат, лабораторные животные разных видов, тест-микроорганизмы *Salmonella typhimurium*.

Предмет исследования: токсические эффекты действия диизонилфталата на организм лабораторных животных и тест-модели *in vitro*.

Научная новизна состоит в том, что впервые:

– установлены особенности токсического действия диизононилфталата при внутрижелудочном введении белым крысам, которые характеризуются дозозависимыми токсическими эффектами на уровне целостного организма и отдельных его систем и органов с характерным нарушением комплекса функциональных и морфологических показателей, клеточной дифференцировки и увеличением количества клеток с изменением генетического аппарата;

– установлено общетоксическое и специфическое повреждающее действие диизононилфталата на эндокринную и репродуктивную системы организма экспериментальных животных, проявляющееся нарушением функций щитовидной железы и гонад, эмбриогенеза и постнатального развития потомства;

– выявлены количественные закономерности и характер проявлений токсического действия диизононилфталата в хроническом эксперименте, что позволило определить лимитирующие показатели и биологический маркер, а также установить величину порога вредного действия на организм, обосновать регламент допустимого количества его миграции из полимерных материалов и изделий медицинского назначения.

Положения, выносимые на защиту

1. Диизононилфталат при всех изученных путях однократного поступления в организм экспериментальных животных не представляет опасности острых отравлений, но вызывает развитие токсических эффектов политропного характера при субхроническом внутрижелудочном воздействии, проявляющихся нарушениями со стороны нервной, мочевыделительной и гепатобилиарной систем, фосфор-кальциевого обмена, дистрофическими и воспалительными процессами во внутренних органах.

2. Выраженность токсического действия диизононилфталата в хроническом эксперименте при пероральном введении белым крысам имеет дозовую зависимость, проявляется нарушением морфофункционального состояния ряда систем и органов, в том числе эндокринной системы, при этом нефротоксический эффект определен как лимитирующий показатель порога хронического действия.

3. Влияние диизононилфталата на репродуктивную систему организма белых крыс опосредуется эмбриотоксическим, тератогенным и гонадотоксическим действием, а также цитотоксическими эффектами в селезенке и лейкоцитах при отсутствии мутагенной активности.

4. Экспериментально установленное хроническое дозозависимое токсическое действие диизононилфталата явилось научной основой для разработки регламента допустимого количества его миграции из полимерных материалов и изделий медицинского назначения, обеспечивающее оценку их гигиенической безопасности.

Личный вклад соискателя. Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор научной литературы по теме и получены экспериментальные результаты, составляющие основу диссертационной работы. Лично проведен анализ, графическая и статистическая обработка полученных данных, подготовлены публикации основных результатов исследований. Выбор темы исследования, постановка цели и задач, планирование экспериментов, теоретическое обсуждение их результатов осуществлялось совместно с научным руководителем. Научные разработки и их внедрение осуществлены автором совместно с сотрудниками республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». Соавторы совместных исследований указаны в диссертации и публикациях.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2016, 2017; диплом I степени на конкурсе работ молодых ученых, 2018), 10-ом международном конгрессе токсикологов развивающихся стран «CTDC 10» (Белград, 2018), IV международной конференции «Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности» (Москва, 2018), международных научных конференциях «Сахаровские чтения: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2016, 2017, 2018), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2016, 2017, 2018), VII и VIII международных научных конференциях молодых ученых, выпускников, магистрантов и аспирантов «Actual Environmental Problems» (Минск, 2017, 2018), 71-й и 72-й международных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017 (2018)» (Минск, 2017, 2018), II Белорусском биохимическом конгрессе «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 2018).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа (9 статей в рецензируемых научных журналах и сборниках трудов, 12 – в сборниках и материалах конференций). Общее количество страниц опубликованных материалов 6,0 авторских листов, из них 3,7 – объем публикаций (7 статей), соответствующий пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Разработан регламент ДКМ, утвержденный и введенный в действие постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь в форме гигиенического норматива.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на

129 страницах машинописного текста (включая 8 иллюстраций, 33 таблицы, 5 приложений и список литературы – на 58 страницах). Библиографический список включает 211 источников (88 источников на русском, 102 – на иностранных языках, 21 – публикация соискателя).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 представлен аналитический обзор научных публикаций по современным аспектам потенциального вреда здоровью фталатных пластификаторов, их способности нарушать состояние репродуктивной и эндокринной систем с изменением механизмов регуляции метаболических процессов в организме и развитием различных заболеваний. Поиск альтернативных пластификаторов с улучшенными технологическими и гигиеническими характеристиками привел к широкому использованию в производстве ПВХ диизононилфталата, что требует расширения доказательств особенностей его токсического действия и установления экспериментальным путем ДКМ из полимерных материалов и изделий медицинского назначения [1, 10, 11, 19].

Глава 2 «Материалы и методы исследований».

Объектом экспериментальных исследований являлся диизононилфталат ($C_{26}H_{42}O_4$), который представляет собой изонониловый эфир фталевой кислоты на основе *n*-бутена (CAS № 28553-12-0) в виде прозрачной бесцветной маслянистой жидкости, без запаха, растворимость в воде составляет 0,6 мг/дм³ при 20 °С.

Изучение характера токсического действия ДИНФ проведено в экспериментах на 106 белых мышах, 352 крысах и 5 кроликах при моделировании острых, субхронических и хронических форм отравлений в соответствии с Инструкцией № 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ» и другими инструктивно-методическими документами.

В острых опытах параметры токсикометрии ДИНФ определяли при внутрижелудочном, внутрибрюшинном, эпикутанном и ингаляционном путях поступления в организм экспериментальных животных (белые крысы и мыши обоего пола). Способность к кумуляции в субхроническом опыте изучали по методу Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича (1964) при внутрижелудочном введении (5 раз в неделю) ДИНФ белым крысам в дозах 100,0, 1000,0 и 10000,0 мг/кг в течение 60 дней. В хроническом эксперименте продолжительностью 6 месяцев ДИНФ вводили внутрижелудочно белым крысам в диапазоне доз от 0,01 до 1000,0 мг/кг.

Оценку токсического действия ДИНФ по завершении экспериментов осуществляли с помощью комплекса методов, указанных в таблице 1.

Таблица 1. – Методы исследования токсических свойств диизонилфталата

Методы	Показатели
Токсикологические	Острая токсичность, раздражающее, ирритативное и сенсibiliзирующее действие, репродуктивная токсичность (гонадотоксичность, эмбриотоксичность, тератогенность, постнатальное развитие потомства), хроническое токсическое действие, точковые мутации в тесте Эймса (генотоксические свойства).
Физиологические	Масса тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), суммационно-пороговый показатель (СПП), показатели поведения в тесте «открытое поле».
Гематологические	Лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, тромбоциты и средний объем тромбоцита в периферической крови.
Биохимические	Общий белок, альбумин, мочеви́на, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), холестерин, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, общий билирубин, триглицериды, креатинин, моче́вая кислота, α -амилаза, глюкоза, магний, фосфор, железо, кальций, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) в сыворотке крови. Общий белок, α -амилаза, креатинин, рН, фосфор, железо, кальций, магний, глюкоза, мочеви́на и моче́вая кислота в моче.
Иммунологические	Сенсибилизирующая способность в тесте опухания лапы мыши, компоненты комплемента С3, С4, иммуноглобулины А, G, М в сыворотке крови.
Иммуноферментный анализ	Свободный трийодтиронин (свТ3), свободный тироксин (свТ4), общий тироксин (Т4), тиреоглобулин (ТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), кортизол, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 17-ОН-прогестерон (17-ОНР), прогестерон, тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны в сыворотке крови.
Цитологические и цитогенетические	Метафазный анализ aberrаций хромосом в клетках костного мозга и селезенки. Изучение генетических структур лейкоцитов.
Морфологические	Макроскопическое и микроскопическое исследование внутренних органов (печень, желудок, почки, надпочечники, семенники, легкие, сердце, селезенка, щитовидная и поджелудочная железы) с морфометрией желудка, надпочечников, семенников и щитовидной железы.
Органолептические и санитарно-химические	Запах, привкус, мутность, цветность, пенообразование, осадок, рН, Δ рН, перманганатная окисляемость, бромлируемость и восстановительные примеси.

Контроль морфофункционального состава периферической крови проводили с помощью гематологического анализатора Mythic 18, Швейцария, уровни гормонов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы «ХЕМА», Россия, автоматический фотометр для микропланшетов «ELx808», BioTek Instruments Inc, США), биохимические показатели мочи и сыворотки крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Ascent 200, Польша.

Влияние ДИНФ на репродуктивную функцию белых крыс изучали по методу А. А. Динерман (1980) при ежедневном внутрижелудочном введении фталата в дозах от 10,0 до 10000,0 мг/кг беременным самкам на протяжении 20 дней. По окончании беременности определяли показатели эмбрионального развития крыс: число желтых тел, число живых и мертвых эмбрионов, количество особей в помете, их массу и длину, внешние и внутренние аномалии развития. В постнатальном периоде измеряли длину и массу крысят, а по достижении ими 2-месячного возраста определяли гормональный статус и морфофункциональное состояние семенников, придатков и сперматозоидов при помощи спермоанализатора БИОЛА АФС-500-2, Россия. Кроме того, гонадотропное действие ДИНФ изучено на самцах белых крыс в субхроническом и хроническом опытах с определением вышеуказанных показателей.

Для оценки мутагенной активности использовали тест Эймса с метаболической активацией и без таковой (В. N. Ames, 1975; К. Mortelmans, 2000). Цитотоксические и цитогенетические эффекты ДИНФ изучали с помощью микроскопического анализа аберраций хромосом в клетках костного мозга и селезенки белых мышей (Инструкция № 055-1215 «Определение мутагенного действия химической продукции (химических веществ и их смесей)»). Состояние генетических структур лейкоцитов белых крыс исследовали в субхроническом и хроническом опытах в мазках, приготовленных по методу J. N. Mills (1998).

Исследования для установления ДКМ ДИНФ из изделий медицинского назначения исследования проведены в соответствии с требованиями действующих инструктивно-методических и нормативных документов: Инструкция № 1.1.10-12-41-2006 «Гигиеническая оценка изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления», Инструкция № 2.1.5.11-10-199-2003 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

Статистическая обработка полученных данных проведена общепринятыми методами параметрического («t» критерий Стьюдента) и непараметрического («U» критерий Манна-Уитни) анализа с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTICA 10. Для описания результатов были использованы данные, представленные в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (P₂₅-P₇₅), среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (m). Различия между контрольными и опытными группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3 «Токсическое действие диизонилфталата при однократном и повторном воздействии». В острых опытах при внутрижелудочном введении ДИНФ подопытным животным обоего пола в максимально возможных по объему введения дозах (0,2 см³/10 г массы тела белых крыс, 0,25 см³/10 г – мышей) симптомы интоксикации и летальные исходы не зарегистрированы. Аналогичные результаты получены при внутрибрюшинном введении и нанесе-

нии ДИНФ на кожу. Потенциальная ингаляционная опасность развития острого отравления из-за низкой летучести соединения в опытах на мышах не установлена. Отсутствие смертельных эффектов в указанных сериях опытов не позволило рассчитать среднесмертельные дозы и концентрации (таблица 2).

Таблица 2. – Параметры острой токсичности диизононилфталата

Показатели	Вид животных	Величина, мг/кг	Классификационная оценка
Средняя смертельная доза при введении в желудок	крысы	>5000,0	IV класс опасности, вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76)
	мыши		
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу	крысы	>2500,0	
Средняя смертельная доза при внутрибрюшинном введении	крысы	>3000,0	
	мыши		

При однократном эпикутанном воздействии ДИНФ на неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки глаза лабораторных животных раздражающее действие не выявлено. В опытах на модели воспроизведения и выявления гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей сенсибилизирующее действие ДИНФ не обнаружено [4].

При повторном двухмесячном внутрижелудочном введении белым крысам в дозах 10000,0, 1000,0 и 100,0 мг/кг ДИНФ не проявлял кумулятивные свойства на уровне смертельных эффектов, но оказывал общетоксическое действие политропного характера. Нарушение состояния нервной системы проявилось изменением у опытных животных двигательной активности в виде снижения показателя «проход по секторам» в 2,9 раза ($p < 0,05$) при дозе 10000,0 мг/кг и возрастанию его в 1,8 раза ($p < 0,05$) – при 100,0 мг/кг. Анализ показателей периферической крови опытных крыс при воздействии дозы 10000,0 мг/кг выявил признаки железодефицитной анемии: эритропению, снижение гематокрита, объема эритроцитов, содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, которые сопровождалась статистически значимым снижением содержания сывороточного железа в 3,0 раза при максимальной дозе и 2,4 раза при десятикратном ее снижении по сравнению с контрольными животными.

В условиях субхронического эксперимента при воздействии ДИНФ в дозах 10000,0 и 1000,0 мг/кг у опытных животных со стороны минерального обмена выявлено снижение содержания кальция сыворотки крови в 1,2-1,4 раза ($p < 0,05$) за счет усиленной его экскреции с мочой в 5,2-8,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Противоположная картина отмечалась в содержании фосфора – рост уровня в крови на 30,6-33,3 % ($p < 0,05$) при снижении его выведения с мочой в 2,3-9,1 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на все испытанные дозы.

На нарушение функционального состояния почек при повторном введении ДИНФ в диапазоне испытываемых доз указывают статистически значимое увеличение у опытных крыс диуреза в 1,9-3,9 раза и снижение содержания мочевой кислоты в 2,5-4,2 раза, мочевины в 1,5-2,1 раза, креатинина в 2,0-3,1 раза по отношению к контролю. При воздействии ДИНФ на уровне 10000,0 мг/кг установлено у опытных животных уменьшение ОКМ почек в 1,2 раза ($p < 0,05$) и усиление экскреции магния с мочой в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Указанные изменения сопровождались структурными нарушениями почек в виде дистрофических и воспалительных процессов.

При статистической обработке результатов анализа ферментативной активности сыворотки крови белых крыс при введении изученных доз ДИНФ выявлено увеличение уровня ГГТ на 12,5-17,6 % ($p < 0,05$), снижение АСТ в 1,5 раза и повышение α -амилазы в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

При проведении морфологических исследований печени у опытных крыс обнаружены дистрофические изменения гепатоцитов, признаки межлочечкового гепатита и увеличение ОКМ органа в 1,2-1,6 раза ($p < 0,05$) при дозах ДИНФ 10000,0 и 1000,0 мг/кг. Со стороны селезенки наблюдалась гиперплазия лимфоидных фолликулов белой пульпы, полнокровие и реактивная пролиферация красной пульпы на фоне увеличения ОКМ органа в 1,4 раза ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Морфологически выявлены у опытных крыс также признаки гастрита и интерстициального панкреатита.

Анализ показателей гормонального статуса опытных животных при субхроническом пероральном воздействии ДИНФ в диапазоне доз от 10000,0 до 100,0 мг/кг не выявил статистически значимых изменений. Однако при проведении морфологических и морфометрических исследований у них обнаружено дозозависимое снижение диаметра фолликулов щитовидной железы в 1,3-2,3 раза ($p < 0,05$) с признаками развития диффузного токсического зоба, гиперплазия коркового вещества надпочечников с увеличением толщины коры в 1,3-1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем [3, 8].

Цитогенетический анализ периферической крови опытных крыс после завершения субхронического эксперимента выявил увеличение количества лейкоцитов с морфологическими признаками некротической гибели, которое в 5,1-6,1 раза превышало контрольные показатели ($p < 0,05$) при воздействующих дозах ДИНФ на уровне 10000,0 и 1000,0 мг/кг.

Таким образом, ДИНФ, являясь малотоксичным в острых опытах, при повторном внутрижелудочном введении вызывает развитие в организме токсических эффектов политропного характера как проявление функциональной кумуляции.

Глава 4 «Токсическое действие диизонилфталата при хроническом внутрижелудочном воздействии». На протяжении 180-дневного опыта на белых крысах (1 контрольная и 6 опытных групп) при внутрижелудочном введении ДИНФ в дозах от 0,01 до 1000,0 мг/кг внешние признаки интоксика-

ции и поведенческие нарушения отсутствовали. По окончании эксперимента выявлены проявления токсического действия ДИНФ полисистемного характера, степень выраженности которых зависела от вводимых доз. Так, в диапазоне доз от 1000,0 до 1,0 мг/кг у опытных крыс установлены статистически значимые изменения показателей периферической крови: лейкопения, снижение лимфоцитов – в 1,5-2,0 раза, моноцитов – в 1,3-1,4 раза, гранулоцитов – в 1,5-1,6 раза, уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах на 5,0-5,8 %, среднего объема тромбоцита – на 7,9-13,3 % и тромбоцитоз при дозе 1000,0 мг/кг по сравнению с контролем.

О проявлении нефротоксического действия ДИНФ в дозах от 1000,0 до 0,1 мг/кг свидетельствует установленное у опытных крыс снижение выведения с мочой железа, наличие глюкозурии и морфологические изменения почек в виде дистрофии эпителия проксимальных канальцев с признаками межуточного нефрита. Обращает внимание характерная усиленная экскреция магния из организма, содержание которого в моче животных всех опытных групп превышало уровень контроля в 2,0-3,3 раза ($p < 0,05$) при введении всех испытанных доз от 1000,0 до 0,01 мг/кг.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови опытных белых крыс при воздействующих дозах ДИНФ от 1000,0 до 10,0 мг/кг выявлено статистически значимое снижение содержания железа в 2,1-5,4 раза, фосфора в 1,2-1,4 раза и увеличение уровня кальция в 2,0 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Показателями токсического действия ДИНФ на функцию печени в дозах 1000,0 и 100,0 мг/кг явились снижение ОКМ органа на 19,1 и 15,8 % ($p < 0,05$), уменьшение в сыворотке крови содержания ЛПВП соответственно на 7,1 и 8,3 % ($p < 0,05$) и рост уровня мочевины в 1,2 раза ($p < 0,05$), признаки интерстициального гепатита и дистрофические изменения гепатоцитов.

Со стороны гормонального статуса белых крыс при воздействии ДИНФ в дозах от 1000,0 до 1,0 мг/кг наиболее выраженные изменения установлены со стороны содержания тироксина и ТТГ, уровни которых в сыворотке крови возрастали соответственно в 2,1-3,3 раза и в 1,8-2,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Увеличение содержания свТ4 оказалось статистически значимым только при дозах от 10,0 мг/кг и выше, а свТ3 – при дозе 1000,0 мг/кг (рисунок 1). Морфологические изменения щитовидной железы у опытных лабораторных животных при воздействующих дозах ДИНФ от 1000,0 до 1,0 мг/кг характеризовались увеличением размеров фолликулов и изменением их эпителия, которые отсутствовали при снижении уровней воздействия препарата.

Проявлением антиандрогенной активности ДИНФ в диапазоне доз от 1000,0 до 1,0 мг/кг явилось достоверное снижение в сыворотке крови опытных животных концентрации тестостерона в 2,6-3,9 раза и тенденция к увеличению уровней прогестерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ ($p \geq 0,05$) по сравнению с контролем.

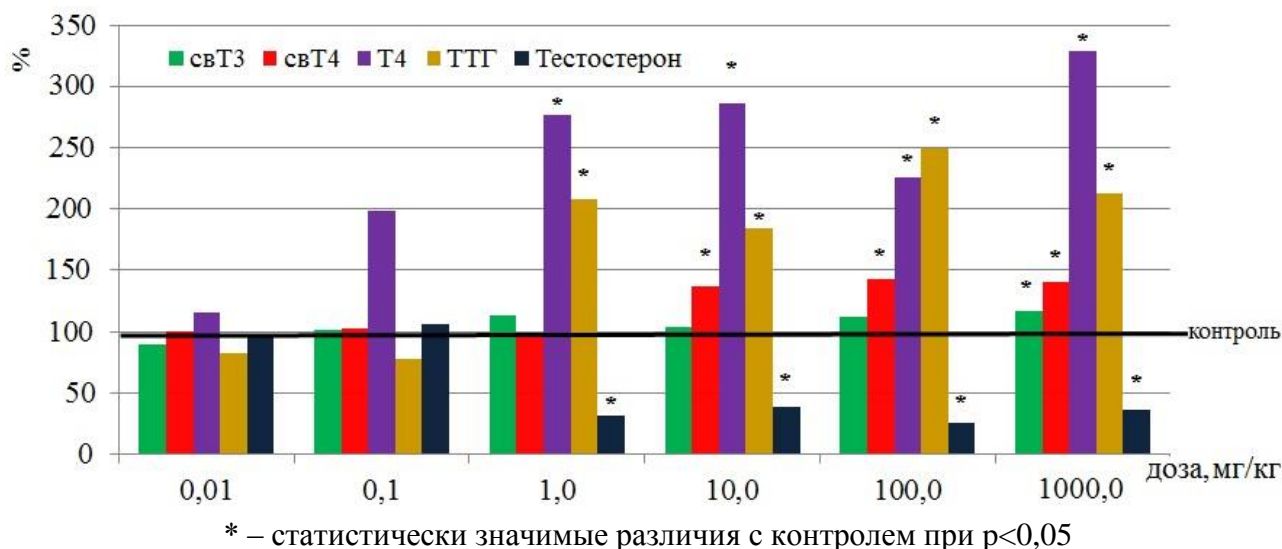


Рисунок 1. – Показатели гормонального статуса белых крыс при хроническом внутрижелудочном введении ДИНФ (в процентах по отношению к контролю)

Изменений в содержании в сыворотке крови опытных животных кортизола и ДГЭА, гормонов коры надпочечников не обнаружено. При морфометрических исследованиях выявлено увеличение у опытных крыс коркового слоя надпочечников в 3,0-3,8 раза ($p < 0,05$) и ОКМ органа в 1,6 раза ($p < 0,05$) при дозе 1000,0 мг/кг. Нарушений показателей гормонального статуса белых крыс при многократном введении ДИНФ в дозе 0,1 мг/кг не выявлено, что позволяет принять ее в качестве недействующей по специфическому признаку.

Нарушений со стороны неспецифического гуморального иммунитета по содержанию компонентов комплемента (С3, С4) и иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови белых крыс при введении ДИНФ во всех сериях опытов не установлено.

При морфологических исследованиях слизистой желудка и поджелудочной железы крыс при воздействии ДИНФ в дозах от 1000,0 до 1,0 мг/кг обнаружены признаки реактивной гиперплазии эпителия пищеводной части и формирование хронического гастрита с прогрессирующим увеличением толщины многослойного плоского эпителия слизистой желудка в 1,2-1,4 раза ($p < 0,05$), зарегистрированы проявления интерстициального панкреатита с гиперплазией островков Лангерганса.

При проведении цитогенетического анализа лейкоцитов крови опытных крыс по окончании хронического эксперимента установлена способность ДИНФ в дозах от 1000,0 до 1,0 мг/кг вызывать различные повреждающие эффекты генетических структур в виде усиления процессов клеточной пролиферации с одновременным ростом количества микроядер и клеток с признаками некроза при снижении содержания молодых форм.

Следовательно, результаты комплексных клинико-биохимических, морфологических, морфометрических и цитогенетических исследований свидетельствуют, что в условиях хронического внутрижелудочного воздействия дозы ДИНФ от 1000,0 до 0,1 мг/кг являются действующими по общетоксическому действию на организм. В качестве величины порога хронического действия может быть принята доза 0,01 мг/кг, лимитирующим показателем которой является нефротоксический эффект по экскреции магния с мочой (биологический маркер). Проявление токсического действия на эндокринную систему выявлено при поступлении ДИНФ в организм экспериментальных животных в дозе, превышающих порог хронического действия в сто раз [9].

Глава 5 «Отдаленные эффекты токсического действия диизонилфталата». Экспериментальное изучение отдаленных эффектов влияния ДИНФ на организм включало изучение репродуктивной токсичности (эмбриотропное, тератогенное и гонадотропное действие), а также наличие мутагенных и цитотоксических свойств.

Воздействие ДИНФ при внутрижелудочном введении в дозе 10000,0 мг/кг во время беременности вызвало статистически значимое увеличение в 3,5 раза общей эмбриональной и постимплантационной смертности до 29 %, наличие множественных (сочетанных) пороков развития (рисунок 2).



Рисунок 2. – Аномалии развития эмбрионов белых крыс при воздействии ДИНФ в дозе 10000,0 мг/кг в период беременности

При снижении вводимых доз ДИНФ до 100,0 мг/кг наблюдалось снижение числа аномалий развития эмбрионов (микрофтальмия у 4,8 %), которые отсутствовали при дозе 10,0 мг/кг.

При наблюдении за процессом постнатального развития потомства, полученного от самок белых крыс, перенесших интоксикацию ДИНФ в период

беременности в дозе 10000,0 мг/кг, обнаружено увеличение смертности крысят на 22,7 % ($p < 0,05$). Изучение гормонального статуса потомства (самцы) на 60-е сутки опыта при дозах ДИНФ на уровне 1000,0 и 100,0 мг/кг выявило нарушение функционального состояния щитовидной железы и гонад, что проявилось ростом в сыворотке крови уровней Т4 в 2,0 и 2,3 раза ($p < 0,05$) и ТТГ в 2,1 и 2,3 раза ($p < 0,05$), а также снижением концентрации тестостерона в 2,3 и 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно по отношению к контролю. При этом морфофункциональные показатели гонад самцов крыс (ОКМ семенников и придатков, концентрация общая, подвижных и неподвижных сперматозоидов, средняя скорость подвижных сперматозоидов) оставались без существенных изменений [2, 7].

При изучении гонадотропного действия в опытах на половозрелых самцах белых крыс после двухмесячного перорального введения ДИНФ в дозах от 10000,0 до 100,0 мг/кг и шестимесячного в дозах от 1000,0 до 0,01 мг/кг нарушений функциональных показателей сперматозоидов не установлено. Однако при морфологическом исследовании семенников через 60 дней воздействия выявлено снижение у опытных крыс сперматогенеза и уменьшение размеров семенных канальцев со снижением послойности и клеточности, при этом сперматогенез завершался стадией сперматоцитов и сперматид. Аналогичные изменения установлены при увеличении периода воздействия ДИНФ в дозах от 1000,0 до 1,0 мг/кг до 6 месяцев. При максимально испытанной дозе препарата количество зрелых сперматозоидов в семенных канальцах опытных крыс снижалось в 5,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Следовательно, экспериментальным путем установлена причинно-следственная связь нарушений репродуктивной функции организма белых крыс при воздействии ДИНФ в зависимости от вводимых доз, причем недействующей дозой препарата является 0,1 мг/кг.

Результаты оценки мутагенной активности ДИНФ в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 97 и TA 102 в концентрациях 0,3, 0,6, 1,3, 2,5 и 5,0 мг/мл в вариантах без метаболической и с метаболической активацией указывают на отсутствие мутагенного действия. При анализе цитогенетических препаратов костного мозга и селезенки спустя 24 часа после однократного внутрибрюшинного введения белым мышам в дозе 2000,0 мг/кг увеличения aberrаций хромосом не выявлено. Различий между опытной и контрольной группами животных по числу клеток с признаками апоптоза (интерфазный тип гибели) и числу полиплоидов в костном мозге не установлено. Однако в селезенке опытных белых мышей обнаружено статистически значимое снижение в 5,0 раз количества клеток с признаками апоптоза и увеличение в 4,0 раза числа полиплоидов по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, при однократном внутрибрюшинном введении белым мышам ДИНФ не проявлял мутагенных свойств по числу хромосомных абер-

раций, но приводил к изменению процессов деления, дифференцировки и гибели клеток селезенки. Это может быть обусловлено тем, что цитотоксическому действию ДИНФ в наибольшей степени подвержены активно пролиферирующие клетки организма теплокровных животных, в том числе эмбриональные, что может являться одним из возможных механизмов его эмбриотоксического (тератогенного) действия. Выявленное влияние на репродуктивную и эндокринную системы носит вторичный характер в результате повреждающего действия ДИНФ на организм вследствие формирования структурных и функциональных изменений в клетке [6].

Глава 6 «Обоснование допустимого количества миграции диизононилфталата из изделий медицинского назначения». Показателем безопасности материалов и изделий медицинского назначения на полимерной основе является допустимое количество миграции (ДКМ, мг/дм³) ДИНФ в модельные среды (дистиллированная вода). Расчет регламента выполнен в соответствии с методическими подходами по обоснованию гигиенических нормативов химических веществ в водной среде с определением лимитирующего критерия вредности по органолептическим, общесанитарным и токсикологическим показателям.

Изучали влияние ДИНФ на регламентированные органолептические и общесанитарные показатели воды при его максимально достижимой концентрации в воде, которая составляет 0,6 мг/дм³. При указанной концентрации влияние ДИНФ на запах, привкус, мутность, цветность, пенообразование, перманганатную окисляемость, бромлируемость и другие показатели воды не обнаружено, т.е. испытанная концентрация является недействующей.

В то же время в хроническом эксперименте на белых крысах, в котором исследовали токсическое действие ДИНФ при внутрижелудочном введении, по лимитирующему показателю нефротоксического действия установлена пороговая доза, равная 0,01 мг/кг.

Максимально недействующая концентрация (МНК), рассчитанная по токсическому критерию вредности, с учетом коэффициента запаса – 10, средней массы человека и объема суточного водопотребления, составила 0,02 мг/дм³. Однако определение данной концентрации ДИНФ в модельных средах не представляется возможным, т.к. чувствительность современного метода его контроля составляет 0,05 мг/дм³. В связи с этим обоснован и утвержден регламент допустимого количества миграции диизононилфталата со значением «не допускается» (<0,05 мг/дм³), что обеспечивает санитарно-гигиенический контроль и безопасное обращение материалов и изделий медицинского назначения, изготовленных на полимерной основе с его содержанием [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Высокмолекулярный пластификатор диизононилфталат при внутрижелудочном, внутрибрюшинном, ингаляционном и эпикутанном способах воздействия на организм подопытных животных не представляет опасности острых отравлений, не проявляет половой и видовой чувствительности, не обладает сенсibiliзирующей способностью, раздражающим действием при однократном контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками глаза [4, 5, 12, 14].

2. В субхронических опытах при внутрижелудочном введении белым крысам ДИНФ в дозах от 10000,0 до 100,0 мг/кг кумулятивная активность по наличию смертельных эффектов (материальная кумуляция) отсутствует, однако выявлены токсические эффекты политропного характера. Наиболее выраженные изменения морфофункциональных и биохимических показателей установлены у опытных животных при воздействии ДИНФ в дозах 10000,0 и 1000,0 мг/кг, отражающие нарушения состояния нервной системы, фосфор-кальциевого обмена, функционального состояния почек (статистически значимое по отношению к контролю снижение экскреции мочевой кислоты в 2,5-4,2 раза, мочевины в 1,5-2,1 раза, креатинина в 2,0-3,1 раза, магния в 1,7 раза и увеличение массы органа в 1,2 раза при дозе 10000,0 мг/кг) и печени (увеличение содержания мочевой кислоты в 1,4-1,5 раза и массы органа в 1,2-1,6 раза, снижение уровня АСТ в 1,5 раза по сравнению с контролем), развитие железодефицитной анемии, сопровождаемые дистрофическими и воспалительными процессами во внутренних органах. При отсутствии изменений гормонального статуса у опытных животных обнаружены морфологические нарушения эндокринных желез в виде развития диффузного токсического зоба, гиперплазии коркового вещества надпочечников, интерстициального панкреатита [3, 8].

3. В хроническом эксперименте при внутрижелудочном введении ДИНФ в диапазоне доз от 1000,0 до 0,01 мг/кг у белых крыс установлены дозозависимые токсические эффекты, проявляющиеся нарушениями показателей морфологического состава периферической крови, функционального состояния почек, печени, минерального обмена, цитотоксическим действием. Отражением специфического токсического действия ДИНФ в дозах от 1000,0 до 1,0 мг/кг на эндокринную систему организма опытных животных явились: рост содержания в сыворотке крови гормонов свТ3, свТ4 и Т4, ТТГ и увеличение размеров фолликулов щитовидной железы с изменением их эпителия, снижение в сыворотке крови концентрации тестостерона в 2,6-3,9 раза ($p < 0,05$) на фоне тенденции к увеличению гонадотропинов, увеличение толщины коркового слоя надпочечников в 3,0-3,8 раза ($p < 0,05$) без существенных количественных сдвигов в крови кортизола и ДГЭА. Установлен порог хронического действия ДИНФ на

уровне 0,01 мг/кг по лимитирующему показателю нефротоксического эффекта, биологическим маркером которого является повышенная экскреция магния с мочой [9, 15, 20].

4. Токсическое действие ДИНФ на репродуктивную систему организма имело дозозависимый характер, проявлялось увеличением эмбриональной смертности и наличием множественных пороков развития при дозе 10000,0 мг/кг, которые уменьшались при снижении дозовой нагрузки. Введение ДИНФ в указанной дозе в период беременности белых крыс вызывало в постнатальном периоде развития потомства увеличение его смертности, гиперфункцию щитовидной железы и оказывало антиандрогенное действие в дозах 1000,0 и 100,0 мг/кг. Указанные эффекты отсутствовали при дозе ДИНФ, равной 10,0 мг/кг [2, 6, 7, 13, 18].

Гонадотоксическое действие на организм половозрелых самцов крыс при введении ДИНФ в дозах от 1,0 до 1000,0 мг/кг на протяжении 6 месяцев характеризовалось изменением морфофункциональных показателей семенников, семенных канальцев и подавлением сперматогенеза, которые не выявлены при дозе 0,1 мг/кг [8, 9].

Диизононилфталат не проявляет мутагенной активности в тесте Эймса и цитогенетическом тесте на клетках костного мозга белых мышей, но вызывает цитотоксические эффекты в виде накопления полиплоидных клеток в тканях селезенки и лейкоцитов крови с нарушениями их генетических структур [3, 5, 16, 21].

5. На основании экспериментально установленных особенностей и закономерностей дозозависимого токсического действия диизононилфталата на организм обоснован регламент допустимого количества его миграции из полимеров, обеспечивающий гигиеническую оценку безопасности полимерных материалов и изделий медицинского назначения [9, 17, 22].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанный регламент допустимого количества миграции ДИНФ, утвержденный в виде гигиенического норматива постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 102 от 22.11.2017 г., используется организациями здравоохранения, осуществляющими государственный санитарный надзор за безопасным обращением полимерных материалов и изделий медицинского назначения на территории Республики Беларусь, а также в образовательном процессе для подготовки студентов в УО «Белорусский государственный медицинский университет», УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» БГУ, Белорусском государственном университете.

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

1. Грынчак, В. А. Актуальные проблемы безопасного обращения диизононилфталата / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Труды Белорусского государственного университета. – 2016. – Т. 11, ч. 2. – С. 36–46.

2. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия диизононилфталата / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, Е. К. Власенко, И. И. Ильюкова, С. Н. Рябцева // Токсикол. вестник. – 2017. – № 5. – С. 22–27.

3. Особенности кумулятивных свойств пластификатора для полимеров диизононилфталата в эксперименте на белых крысах / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, Е. К. Власенко, И. И. Ильюкова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 79–84.

4. Изучение основных параметров токсикометрии диизононилфталата при различных путях однократного воздействия на лабораторных животных / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, И. И. Ильюкова, Е. К. Власенко // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2017. – Вып. 27. – С. 177–180.

5. Грынчак, В. А. Особенности токсического действия пластификатора диизононилфталата на экспериментальных моделях / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Гигиена и санитария. – 2018. – № 5. – С. 474–477.

6. Особенности эмбриотоксического действия диизононилфталата в экспериментах на лабораторных животных / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, Е. К. Власенко, И. И. Ильюкова, В. Ю. Афонин // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 72–77.

7. Грынчак, В. А. Влияние диизононилфталата на эндокринную систему потомства белых крыс / В. А. Грынчак // Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. – 2018. – № 3. – С. 79–84.

8. Особенности биологического действия диизононилфталата на организм лабораторных животных в субхроническом эксперименте / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, Е. К. Власенко, В. Ю. Афонин, И. И. Ильюкова, С. Н. Рябцева // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Вып. 28. – С. 138–141.

9. Экспериментальное обоснование допустимого количества миграции диизононилфталата для изделий медицинского назначения / В. А. Грынчак, С. И. Сычик, Е. К. Власенко, В. Ю. Афонин, О. В. Саракач, С. Н. Рябцева // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Бе-

ларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Вып. 28. – С. 141–146.

Статьи и тезисы в сборниках и материалах конференций

10. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности изделий медицинского назначения / В. А. Грынчак, С. Ю. Петрова, М. В. Анисович, Т. Н. Гомолко // Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь: история, актуальные проблемы на современном этапе и перспективы развития : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 90-летию санитар.-эпидемиол. службы Респ. Беларусь, Минск, 28 окт. 2016 г. : в 2 т. / редкол.: Н. П. Жукова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2016. – Т. 1. – С. 240–242.

11. Грынчак, В. А. Актуальность токсиколого-гигиенической оценки диизононил фталата как химического вещества, нарушающего работу эндокринной системы / В. А. Грынчак // Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний : сб. материалов школы молодых ученых, Москва, 23-25 нояб. 2016 г. / ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» ; ред. совет: С. А. Хотимченко [и др.]. – М. : ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, 2016. – С. 66–71.

12. Грынчак, В. А. Изучение раздражающих и сенсibiliзирующих свойств диизононил фталата / В. А. Грынчак // Проблемы биологии и медицины. – 2017. – № 2,1 (95) : материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины», Самарканд, 18-19 мая 2017 г. – С. 412.

13. Грынчак, В. А. Изучение влияния диизононилфталата на эмбриогенез и постнатальное развитие потомства в эксперименте на белых крысах / В. А. Грынчак, С. Н. Рябцева // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (Минск, 26-28 окт. 2017 г.) : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Т. 2. – С. 60–62.

14. Грынчак, В. А. Оценка острой токсичности диизононилфталата *in vivo* / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее : материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и санитар. врачей, Москва, 17-18 нояб. 2017 г. : в 2 т. / под ред.: А. Ю. Поповой, В. Н. Ракитского, Н. В. Шестопалова. – М. : Изд.-торг. корпорация «Дашков и К^о», 2017. – Т. 2. – С. 213–216.

15. Грынчак, В. А. Количественная характеристика токсичности диизононилфталата в хроническом эксперименте / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения : материалы Междунар. Форума Науч. совета Рос. Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, Москва, 14-15 дек. 2017 г. / ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биол. рисками здоровью», отд. мед. наук РАН ; под ред. Ю. А. Рахманина. – М., 2017. – С. 113–116.

16. Грынчак, В. А. Исследование мутагенной активности диизононилфталата в тесте Эймса / В. А. Грынчак // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины : тез. докл. XIX Тихоокеанской науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Владивосток, 18 апр. 2018 г. – Владивосток, 2018. – С. 31–32.

17. Грынчак, В. А. Санитарно-химические показатели диизононилфталата / В. А. Грынчак, О. В. Саракач // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2018 : сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 18-20 апр. 2018 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск : БГМУ, 2018. – С. 338.

18. Hrynychak, V. Teratogenic and embryotoxic effects of diisononyl phthalate / V. Hrynychak, S. Sychik, I. Il'yukova // Book of abstracts 10th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC 10) 12th Congress of the Serbian Society of Toxicology (12th SCT), Belgrade, Serbia, April 18-21. – Belgrade, 2018. – P. 107.

19. Грынчак, В. А. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования фталатов в Республике Беларусь / В. А. Грынчак // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», Минск, 15-16 нояб. 2018 г. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Т. 2. – С. 63–67.

20. Грынчак, В. А. Эндокринные нарушения при хронической интоксикации диизононилфталатом / В. А. Грынчак // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», Минск, 15-16 нояб. 2018 г. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Т. 2. – С. 67–70.

21. Hrynychak, V. A. Cytotoxic effects of single exposure diisononyl phthalate / V. A. Hrynychak, V. A. Stelmakh // Actual Environmental Problems : Proceedings of the VIII International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students, November 22-23 2018, Minsk, Republic of Belarus / ISEI BSU ; ed. S. A. Maskevitch, S. S. Poznjak. – Minsk, 2018. – P. 48–49.

Технические нормативные правовые акты

22. Гигиенический норматив допустимого количества миграции диизонилфталата из изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления : доп. и изм. в гигиенический норматив «Показатели безопасности изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления» : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2013 № 128, в ред. постановления 22.11.2017 г. № 102. – Минск, 2017. – 23 с.

РЭЗІЮМЭ

Грынчак Віталій Аляксандравіч

Асаблівасці таксічнага ўздзеяння дызананілфталата і яго рэгламентаванне ў палімерных матэрыялах і вырабах медыцынскага прызначэння

Ключавыя словы: дызананілфталат, таксічныя эфекты, рэгламент дапушчальнай колькасці міграцыі, рэпрадуктыўная і эндакрынная сістэмы.

Мэта даследавання: устанавіць асаблівасці і заканамернасці таксічнага ўздзеяння дызананілфталата на арганізм эксперыментальных жывёл і навукова абгрунтаваць рэгламент дапушчальнай колькасці яго міграцыі з палімерных матэрыялаў і вырабаў медыцынскага прызначэння.

Метады даследавання: таксікалагічныя, клініка-біяхімічныя, імуналагічныя, цытагенетычныя, марфалагічныя, органалептычныя, санітарна-хімічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню дадзена поўная таксікалагічная ацэнка дызананілфталата ў вострых, субхранічных і хранічных досведах пры нутрастраўнікавым паступленні ў арганізм эксперыментальных жывёл. Выяўлен палітропны характар агульнатаксічнага дозалежнага ўздзеяння дызананілфталата на органа-тканкавым узроўні і спецыфічнае пашкоджальнае дзеянне на рэпрадуктыўную і эндакрынную сістэмы эксперыментальных жывёл. У хранічных досведах выяўлены колькасныя заканамернасці і характар праяўлення таксічнага ўздзеяння дызананілфталата, вызначаны нефратаксічны лімітуючы паказчык і біялагічны маркёр парога яго вядучага шкоднага ўздзеяння на арганізм. Па крытэрыю таксічнасці абгрунтаваны і ўстаноўлены рэгламент дапушчальнай колькасці міграцыі дызананілфталата з палімерных матэрыялаў і вырабаў медыцынскага прызначэння, вырабленых на палімернай аснове з яго ўтрыманнем.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: ў практыцы дзяржаўнага санітарнага нагляду пры гігіенічнай ацэнцы палімерных матэрыялаў і вырабаў медыцынскага прызначэння.

Вобласць ужывання: Міністэрства аховы здароўя, цэнтры гігіены, эпідэміялогіі і грамадскага здароўя, лабараторыі вытворчага кантролю прадпрыемстваў-вытворцаў палімерных матэрыялаў і вырабаў медыцынскага прызначэння, установы адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Грынчак Виталий Александрович

Особенности токсического действия диизононилфталата и его регламентирование в полимерных материалах и изделиях медицинского назначения

Ключевые слова: диизононилфталат, токсические эффекты, регламент допустимого количества миграции, репродуктивная и эндокринная системы.

Цель исследования: установить особенности и закономерности токсического действия диизононилфталата на организм экспериментальных животных и научно обосновать регламент допустимого количества его миграции из полимерных материалов и изделий медицинского назначения.

Методы исследования: токсикологические, клинико-биохимические, иммунологические, цитогенетические, морфологические, органолептические, санитарно-химические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые дана полная токсикологическая оценка диизононилфталата в острых, субхронических и хронических опытах при внутрижелудочном поступлении в организм экспериментальных животных. Установлен политропный характер общетоксического дозозависимого действия диизононилфталата на органно-тканевом уровне и специфическое повреждающее действие на эндокринную и репродуктивную системы экспериментальных животных. В хронических экспериментах выявлены количественные закономерности и характер проявлений токсического действия диизононилфталата, определены нефротоксический лимитирующий показатель и биологический маркер порога его ведущего вредного действия на организм. По критерию токсичности обоснован и утвержден регламент допустимого количества миграции диизононилфталата из полимерных материалов, обеспечивающий гигиеническую оценку и безопасное обращение материалов и изделий медицинского назначения, изготовленных на полимерной основе с его содержанием.

Рекомендации по использованию: в практике государственного санитарного надзора при гигиенической оценке полимерных материалов и изделий медицинского назначения.

Область применения: Министерство здравоохранения, центры гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, лаборатории производственного контроля предприятий-изготовителей полимерных материалов и изделий медицинского назначения, учреждения образования.

SUMMARY

Hrynychak Vitali

The peculiarities of the toxic effect of diisononyl phthalate and its standardization in polymeric materials and medical devices

Keywords: diisononyl phthalate, toxic effects, regulations allowable number of migration, reproductive and endocrine systems.

The aim of the work: to establish the peculiarities and regularity of the toxic effect of diisononyl phthalate on the organism of experimental animals and scientifically substantiate the regulations of the tolerable amount of migration from polymeric materials and medical products.

Research methods: toxicological, clinical, biochemical, immunological, cytogenetic, morphological, organoleptic, sanitary-chemical, statistical.

The results and their novelty. For the first time, a comprehensive toxicological assessment of diisononyl phthalate in acute, subchronic and chronic experiments on test animals, with diisononyl phthalate introduced intragastically, was given. The polytropic nature of the general toxic dose-dependent effect of diisononyl phthalate at the organ-tissue level and the specific damaging effect on the reproductive and endocrine systems of test animals were determined. In chronic experiments, quantitative patterns and nature of diisononyl phthalate toxic effect were revealed; the nephrotoxic limiting indicator and the biological threshold marker of its principal harmful effect on the organism were revealed. According to the toxicity criterion, the regulation of the tolerable amount of diisononyl phthalate migration from polymeric materials was substantiated and approved, which ensured a hygienic assessment and safe use of medical materials and devices manufactured on a polymeric diisononyl phthalate basis.

Recommendations for use: practices of state sanitary control applied to hygienic certification of polymeric medical materials and devices.

Field of application: the Ministry of Health, centres of hygiene, epidemiology and public health; supervision laboratories of the manufacturers of polymeric medical materials and devices, educational institutions.

Подписано в печать 22.05.2019 Формат 60x84_{1/16} Бумага офсетная
Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 1,3 Уч.изд.л. 1,4
Тираж 60 экз. Заказ № 2972

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; 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