

Б14.71(0433)

У-63

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

ЧИНЧЕВИЧ ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ

УДК 614.71:546:612.017.2

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ ВРЕДНЫХ
ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НА ОСНОВЕ
ИЗУЧЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

14.00.07 – Гигиена

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА 1992

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор медицинских наук, профессор ПАЗЫНИЧ В.М.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПОНЕНТЫ:

академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор ШАНДАЛА М.Г.

доктор медицинских наук, профессор ПИНИГИН М.А.

доктор медицинских наук, профессор ЕГОРОВ Ю.Л.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московский НИИ гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана

Защита состоится " " 1992г. в часов на заседании
специализированного Совета Д 074.05.07 при Московской медицинской
академии им. И.М.Сеченова (119881, Москва, Б.Пироговская ул.
дом 2/6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ММА
им. И.М.Сеченова (Москва, Zubovskiy bulvar, dom 37/1)

Автореферат разослан " " 1992 г.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СОВЕТА

д.м.н., профессор

А.А.КОРОЛЁВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

заказчик

Актуальность работы. В связи с расширяющимся производством и применением в народном хозяйстве и быту новых химических соединений и интенсивным развитием промышленности, энергетики и транспорта потребность практики в гигиенических регламентах вредных веществ (ПДК) в различных объектах окружающей среды постоянно возрастает. Ежегодно в производство внедряются тысячи новых химических веществ. Обоснование гигиенических регламентов традиционными способами значительно отстает от запросов практики, что делает актуальной разработку ускоренных методов установления ПДК.

Вместе с тем, перед гигиенической наукой встает задача повышения надежности регламентов содержания вредных веществ в окружающей среде. Одним из путей повышения надежности ПДК вредных веществ в окружающей среде является учет и использование адаптационных реакций организма при установлении и прогнозировании этих нормативов (Г.И.Сидоренко, М.А.Пинигин, 1976; И.В.Саночкин, 1980; Г.И.Сидоренко, 1981, 1986; М.Г.Шандала, 1984, 1989 и др.).

При проведении токсикологических экспериментов по обоснованию ПДК атмосферных загрязнений предложено учитывать степень нагружения адаптационных процессов при помощи построения кривых адаптации по методу М.А.Пинигина и соавторов после предъявления животным специфической функциональной нагрузки. Однако этот методический подход не позволяет в полной мере учитывать качественные особенности развивающихся адаптационных реакций и их значение для целостного организма (М.А.Пинигин с соавт., 1973; В.В.Косяков, 1978; Н.Б.Кумпан, 1980).

При изучении адаптации к химическим веществам следует рассматривать две стороны этого процесса: адаптацию организма к дей-

ствию конкретного химического вещества и влияние этого вещества на адаптацию организма как целого к окружающей среде (Б.А.Курлинцкий, 1973; В.В.Кустов, 1990). В соответствии с современными представлениями о механизме адаптации к факторам среды (Ф.З.Меерсон, 1973, 1981; Ф.З.Меерсон, М.Г.Шеничкова, 1988), физиологическая (истинная) адаптация по отношению к химическому веществу возможна только тогда, когда интенсивность воздействия ксенобиотика не влияет на уровень общей способности организма к адаптации. В этом плане является актуальным изучение общих неспецифических адаптационных реакций, развивающихся под влиянием токсических факторов малой интенсивности и отражающих как процессы приспособления к вызвавшему их раздражителю, так и адаптации организма к окружающей среде (Л.Х.Гаркави с соавт., 1979).

Несмотря на значительное количество работ, вышедших за последние годы, посвященных изучению адаптационных реакций организма при воздействии вредных химических веществ (Г.И.Бонашевская с соавт., 1984; Т.В.Жукова с соавт., 1986; Г.И.Сидоренко, Б.А.Можаяев, 1987; И.М.Трахтенберг с соавт., 1991), до настоящего времени отсутствуют исследования по изучению закономерностей развития общих неспецифических адаптационных реакций организма применительно к задачам гигиенического регламентирования.

В настоящее время установлено, что адаптационные процессы при воздействии химических веществ имеют стадийный характер и время наступления той или иной стадии зависит от величины концентрации вещества (И.В.Саноцкий, И.П.Уланова, 1975; В.В.Косяков, 1978; И.А.Минкина, 1980; Г.Г.Авилова, И.В.Саноцкий, 1988). Однако отсутствуют исследования по изучению стадий общих неспецифических адаптационных реакций организма и зависимости развития этих реакций от концентрации и длительности воздействия химических веществ в круглосуточном эксперименте. Не изучено также влияние процесса кумуляции химических веществ в организме на развитие указанных адапта -

ционных реакций. Это обстоятельство затрудняет их использование при гигиеническом регламентировании вредных веществ в атмосферном воздухе.

В практике современного гигиенического регламентирования все большее значение приобретают ускоренные методы установления гигиенических нормативов, позволяющие достаточно быстро и надежно устанавливать безопасные уровни тех или иных факторов окружающей среды (И.В.Саноцкий, 1969; Г.И.Сидоренко, М.А.Пинигин, 1972; Г.И.Сидоренко, 1975; М.А.Пинигин, 1977). Учет и разграничение адаптационных реакций организма дает возможность значительно приблизить прогнозируемые ОБУВ к истинным значениям гигиенических регламентов (В.М.Глушков с соавт., 1978; М.Г.Шандала, М.Ю.Антамонов, 1991).

Отсутствие четких методических подходов к использованию закономерностей развития адаптационных реакций организма является причиной того, что в практике гигиенического регламентирования, в частности, химических загрязнений атмосферного воздуха, пороговые и предельно допустимые концентрации вредных веществ, как правило, устанавливаются без учета состояния адаптационных процессов организма. Не обоснованы также критерии разграничения физиологической адаптации и предпатологических реакций организма.

Настоящая работа выполнялась в соответствии с планом НИР ГИИТ тема-задание 03.01.Н2 "Изучить зависимости концентрация-время-эффект в кратковременных экспериментах на животных для усовершенствования методов ускоренного регламентирования вредных веществ в воздухе" (№ государственной регистрации 01.83.0009394); планом НИР АМН СССР тема-задание 14.01.04.01к "Изучить закономерности развития общих неспецифических адаптационных реакций организма при воздействии факторов окружающей среды с целью усовершенствования методов гигиенического регламентирования вредных веществ в атмосферном воздухе" (№ государственной регистрации 0186.006646); планами

НИР республиканской Проблемной комиссии "Научные основы гигиены окружающей среды" (№ государственной регистрации 78027000, 0187.0029788).

Цель и задачи исследований. В связи с изложенным целью настоящих исследований явилась разработка методологических и методических основ использования общих неспецифических адаптационных реакций для экспериментального установления и прогнозирования гигиенических регламентов атмосферных загрязнений на основе изучения закономерностей развития этих реакций в организме при непрерывном воздействии химических веществ.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Изучить стадии развития общих неспецифических адаптационных реакций организма в зависимости от концентрации и времени ингаляционного воздействия химических веществ, установить критерии их выявления и оценки.

2. Установить значение материальной кумуляции и токсикокинетики химических веществ при непрерывном ингаляционном воздействии в формировании адаптационных реакций организма.

3. Разработать методику установления ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе на основе экспериментального изучения закономерностей развития в организме общих неспецифических адаптационных реакций.

4. Обосновать и разработать методику прогнозирования ОБУВ вредных веществ в атмосферном воздухе на основе изучения зависимости "концентрация-время-эффект" развития общих неспецифических адаптационных реакций по результатам краткосрочных экспериментов.

Научная новизна работы. Состоит в разработке нового перспективного направления в гигиеническом регламентировании — методологических и методических основ изучения общих неспецифических

адаптационных реакций организма при экспериментальном обосновании и прогнозировании гигиенических регламентов вредных веществ в атмосферном воздухе.

Предложен комплекс высокоинформативных физиологических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей для выявления и оценки неспецифических адаптационных реакций в организме при воздействии химических веществ.

Впервые установлено, что общие неспецифические адаптационные реакции "тренировки" и "активации" в условиях круглосуточного ингаляционного воздействия химических веществ на организм подопытных животных развиваются раньше пороговых токсических эффектов. Концентрации, вызывающие данные реакции, ниже пороговых по токсическому эффекту. Эти адаптационные реакции могут быть отнесены к стадии первичных реакций организма на воздействие химического фактора. Время развития в организме адаптационных реакций "тренировки" и "активации" определяется величиной концентрации действующего вещества. Использование выявленных закономерностей позволяет давать оценку реакции целостного организма на воздействие химического фактора.

Установлено, что общая неспецифическая адаптационная реакция "активации" является пограничным состоянием между предпатологическими реакциями организма и состоянием физиологической адаптации.

На основе изученных закономерностей развития в организме общих неспецифических адаптационных реакций разработаны методики обоснования и прогнозирования гигиенических регламентов вредных веществ в атмосферном воздухе.

Установлены соотношения адаптационных реакций организма и процесса материальной кумуляции при непрерывном ингаляционном воздействии химических веществ.

Теоретическое значение работы заключается в том, что материалы исследований послужат дальнейшему совершенствованию теории ги-

гиенического регламентирования вредных веществ в окружающей среде.

Обоснование количественных и качественных критериев выявления, оценки и разграничения общих неспецифических адаптационных реакций организма, использование дифференциально-диагностического подхода в оценке состояния целостного организма при воздействии химических веществ способствуют развитию современных научных представлений о механизме адаптации к факторам окружающей среды.

Разработанная методика прогнозирования ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе является вкладом в разработку и совершенствование методологических и методических основ ускоренного регламентирования ксенобиотиков в различных объектах окружающей среды.

Практическая ценность работы и внедрение в практику. Материалы работы использованы при подготовке "Временных методических указаний по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест", утверждены МЗ СССР № 468-88 от 15.07.88г..

На основании результатов проведенных исследований:

- разработаны и изданы методические рекомендации "Изучение и использование адаптационных реакций организма при оценке токсичности и регламентировании вредных веществ в воздухе", утвержденные МЗ Украины 26.09.88г.;

- разработан и внедрен "Способ определения предельно допустимых концентраций веществ общетоксического действия в атмосферном воздухе" - Авторское свидетельство № I464091 от 08.11.88г.;

- подготовлено и издано информационное письмо "Учет адаптационных реакций при гигиеническом регламентировании вредных веществ в атмосферном воздухе", утверждено РИК "Научные основы гигиены окружающей среды", пр. №2 от 07.03.88г.;

- разработаны предельно допустимые концентрации в атмосфер-

ном воздухе:

мышьяковистого водорода (арсина), утверждена МЗ СССР №2616-82;

фосфористого водорода (фосфина) максимально разовая и средне-суточная, утвержденные МЗ СССР № 2616-82;

оксида висмута, утверждена МЗ СССР № 5158-89;

неорганических соединений молибдена, утверждена МЗ СССР № 6055-91;

оксида алюминия, утверждена МЗ СССР № 6055-91;

4 рационализаторских предложения утверждены и внедрены в Запорожском медицинском институте.

Методические рекомендации и "Способ определения предельно допустимых концентраций веществ общетоксического действия в атмосферном воздухе" внедрены в ведущих НИИ, на кафедрах гигиены медицинских институтов и санэпидстанциях СНГ (акты внедрения прилагаются к работе).

Материалы исследований используются при чтении лекций на ряде гигиенических кафедр медицинских институтов СНГ (акты внедрения прилагаются к работе).

Апробация работы. Материалы исследований, отражающие основные положения работы, доложены и обсуждены на международных, союзных, республиканских съездах, пленумах и конференциях. В том числе: Международном симпозиуме "Проблемы токсикологии и прикладной экологии" Москва-Пермь, 1991г.; Пленумах секции "Гигиена атмосферного воздуха" Проблемной комиссии союзного значения "Научные основы гигиены окружающей среды", г. Минск, 1988г., г. Запорожье, 1990г.; XI Республиканском съезде врачей-гигиенистов, г. Львов, 1986г.; Республиканских научных конференциях "Гигиена окружающей среды", г. Сумы, 1984., г. Кривой Рог, 1988г. и др.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, в которых изложены основные ее положения.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и приложений. диссертация представлена на _____ страницах машинописного текста, иллюстрирована 95 таблицами и 45 рисунками. Список литературы содержит 231 источник отечественных и иностранных авторов.

В настоящей работе на защиту выносятся следующие положения:

1. Методологические и методические основы изучения общих неспецифических адаптационных реакций организма при экспериментальном обосновании и прогнозировании гигиенических регламентов вредных веществ в атмосферном воздухе.

2. Комплекс высокоинформативных физиологических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей для выявления и оценки общих неспецифических адаптационных реакций организма при воздействии вредных химических веществ.

3. Установлено, что общая неспецифическая адаптационная реакция "активации" является пограничным состоянием между предпатологическими реакциями организма и физиологической адаптацией и может служить в качестве критерия для разграничения этих состояний.

4. Количественное определение исследуемых веществ во внутренних органах подопытных животных и расчет параметров токсикокинетики позволяют установить соотношения адаптационных реакций организма и процесса материальной кумуляции при непрерывном ингаляционном воздействии химических агентов.

5. Методики обоснования и прогнозирования ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе, разработанные на основе изученных закономерностей развития общих неспецифических адаптационных реакций организма, позволяют повысить точность и надежность установления гигиенических регламентов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА.

для выявления и оценки адаптационных реакций организма, а также для разграничения адаптации, предпатологии и компенсированной патологии в настоящее время может быть использована целая система различных методических подходов. К ним относятся учет средней продолжительности жизни, нарушений генеративной функции и численности потомства в первом и последующих поколениях, т.е. изучение признаков, характеризующих популяционные сдвиги и влияющих на численность вида (С.Н. Голиков с соавт., 1986).

Другим методическим подходом является оценка взаимоотношений организма и среды обитания, а также динамики изменения резистентности, производимая с использованием различных функциональных или экстремальных нагрузок (Г.Н. Красовский, А.А. Королев, 1969; М.А. Пинигин с соавт., 1973; Л.А. Тиунов и В.В. Кустов, 1980 и др.).

Важным критерием является так называемая "цена адаптации", которая зависит от резервов организма (И.В. Давыдовский, 1962). Вопрос в том, является ли адаптация организма к новым условиям нормальной или патологической, не возникает ли в результате адаптации нарушения, которые могут привести в дальнейшем к дезадаптации.

К специальной группе методических приемов, помогающих разграничить явления физиологической адаптации от предпатологии и патологии, относятся исследования биохимических, и в первую очередь ферментных, показателей (Ф.З. Меерсон, 1973, 1981, 1988; Л.А. Тиунов и В.В. Кустов, 1980 и др.). К этой группе критериев может быть отнесено также исследование корреляционных связей между показателями на различных уровнях эффективных доз (Л.А. Тиунов с соавт., 1975, 1978, 1981).

Существенным критерием в оценке адаптации организма является изменение работоспособности (В.В.Кустов с соавт., 1977; И.И.Даченко с соавт., 1982; Е.Н.Панасюк с соавт., 1985).

Для выявления общего адаптационного синдрома по Г.Селье (1960, 1973, 1976) предложен комплекс показателей, характеризующих состояние гипофизарно-адренокортикальной системы и белой крови.

В триаду общих неспецифических адаптационных реакций наряду со стрессом, который является ответной реакцией организма на сильные, чрезвычайные воздействия, входят также реакции "тренировки" и "активации", открытые Л.Х.Гаркави с соавт. (1977). При этом реакция "тренировки" развивается в ответ на разные по качеству слабые раздражители, а реакция "активации" - на разные по качеству воздействия средней силы, промежуточные между слабыми и сильными. Для каждой из указанных реакций характерен свой комплекс изменений в функциональном состоянии ЦНС, эндокринной системы, в обмене веществ и определенное соотношение форменных элементов белой крови.

Учитывая особенности экспериментальных исследований в условиях круглосуточных ингаляционных затравок лабораторных животных, мы остановили свой выбор на ряде приведенных выше критериев выявления и оценки адаптационных реакций организма. В наших исследованиях проводилось изучение комплекса изменений в функциональном состоянии ЦНС, эндокринной и иммунной системах, биохимических и гематологических показателей. Для разграничения признаков физиологической адаптации и компенсированной патологии использован метод неспецифических функциональных нагрузок, а также приведена оценка корреляционной связи между отдельными биологическими показателями.

МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ. для решения поставленных задач проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных. Изучение закономерностей развития в организме общих неспецифических адаптационных реакций проводилось в условиях подострых (3-6 недель) и хронических непрерывных ингаляционных затравок животных

вредными веществами. Исходя из поставленных в настоящей работе задач, при выборе веществ в качестве моделей, позволяющих раскрыть количественные закономерности взаимодействия химических факторов и организма, целесообразно ориентироваться на ряд условий. Эти вещества должны быть хорошо изучены в токсикологическом плане, иметь ПДК в разных объектах окружающей среды, обладать, преимущественно, общетоксическим действием и обеспечивать достаточную простоту создания и определения их концентраций в затравочных камерах (М.А.Пинигин, 1977).

Этим условиям в полной мере отвечали взятые для исследования неорганические соединения, относящиеся к различным классам: нерастворимые оксиды металлов (оксиды висмута и алюминия), растворимые соли (парамолибдат и метаванадат аммония), газообразные гидриды (мышьяковистый водород /арсин/ и фосфористый водород /фосфин/).

В экспериментальных исследованиях использовано 760 белых крыс самцов с исходной массой 150-180 г. Животные были распределены на опытные и контрольные группы по 20 особей в каждой и содержались на обычном рационе.

Круглосуточная ингаляционная затравка подопытных животных проводилась в 125-литровых горизонтальных и 200-литровых кубических затравочных камерах. С целью подачи в затравочные камеры изучаемых веществ в заданных концентрациях использованы дозатор пыли В.М.Пазынича с соавт., а также сконструированные при нашем участии устройства для непрерывного дозирования малых количеств газов и мелкодисперсных твердых веществ.

Выбор показателей функционального состояния организма в экспериментальных исследованиях проведен с учетом данных литературы по изучению адаптационных реакций и токсикодинамики исследуемых веществ. При этом учитывались взаимосвязанность показателей и их информативность относительно изучаемых процессов. В динамике экс-

периментальных исследований проведено изучение поведения животных, массы тела, электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в отведениях от паравентрикулярного ядра (ПВЯ), вентромедиального ядра (ВМЯ) гипоталамуса, двигательной, соматосенсорной и зрительной областей коры головного мозга.* Исследовались также суммационно-пороговый показатель - СПП (С.В.Сперанский, 1975); содержание кортикостерона и триодтиронина в сыворотке крови (радиоиммунными методами); активность малатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови (Hohorst, 1970; Reitman S, Frankel S., 1957); активность каталазы (Н.Н.Пушкина, 1963) и пероксидазы крови (Т.Попов, Л.Нейковска, 1971); содержание сульфгидрильных групп в крови (В.В.Соколовский, 1962; В.Ф.Фоломеев, 1961); парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови, рН крови на микроанализаторе газов фирмы "Раделкис"; содержание малонового диальдегида в крови (Müller G. et al., 1986); определение Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов (Е.Ф.Чернушенко с соавт., 1988); активности лизоцима сыворотки крови (В.Г.Дорофейчук, 1979); количества лейкоцитов, эритроцитов и содержания гемоглобина на гемцитометре ГУМК-3 и эритрогеметре модели 065; лейкоцитарная формула крови (Н.М.Николаев, 1964). Проведены также патоморфологические и гистологические исследования внутренних органов подопытных и контрольных животных.** Изучение структурных изменений органов эндокринной регуляции проводилось параллельно с исследованием функциональных показателей.

В экспериментальных исследованиях использован также метод функциональных нагрузок, позволяющий оценить взаимоотношения организма и среды обитания (С.Н.Голиков с соавт., 1986). При этом при-

* Исследования выполнены при участии: доц. Н.М.Ковалева и к.м.н. И.Г.Паламарчука.

** Исследования выполнены при участии: доц. С.П.Ковалева и доц. Э.Р.Скаковского.

менялась неспецифическая функциональная нагрузка исследование "высотного потолка" при нахождении животных в барокамере, где постепенно создавалось разрежение воздуха. "Подъему на высоту" подвергались как контрольные, так и подопытные крысы. "Подъем" производился до первой остановки дыхания у крыс.

Для установления взаимного влияния адаптации и кумуляции проведено изучение материальной кумуляции исследуемых соединений металлов при развитии в организме подопытных животных адаптационных реакций и токсических эффектов. С этой целью проводилось определение содержания металлов в крови, моче, костной ткани и во внутренних органах (легкие, печень, почки). Количественное определение металлов в биологическом материале осуществлялось при помощи описанных в литературе фотометрических методов. Содержание ванадия определялось эмиссионно-спектральным методом в лаборатории института "Титана".

На основании проведенных исследований была разработана и апробирована методика прогнозирования гигиенических регламентов вредных веществ в атмосферном воздухе по результатам краткосрочных экспериментов. В основу методики положены установленные закономерности развития общих неспецифических адаптационных реакций организма в условиях круглосуточного воздействия вредных веществ. С помощью математического моделирования данные краткосрочных экспериментов экстраполируются на длительный период воздействия.

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований проводилась с использованием методов математической статистики: "малых выборок" на основе критерия Стьюдента, корреляционного и регрессионного анализа. Обработка материала проводилась на персональной ЭВМ "Электроника-МСО-585" и микрокаль-

культуре "Электроника-БЗ-18А". Для выяснения степени информативности исследуемых биологических показателей о состоянии адаптации организма подопытных животных использован критерий Джеффри-са-Кульбака (Е.В.Гублер, А.А.Генкин, 1966, 1973; Е.В.Гублер, 1978; С.Кульбак, 1967).

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИЙ РАЗВИТИЯ ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ НЕПРЕРЫВНОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

В результате проведенных исследований установлено, что в зависимости от концентрации (дозы) и времени непрерывного воздействия химических веществ в организме могут развиваться три общие неспецифические адаптационные реакции: "тренировки", "активации" и "токсического стресса". Предложен комплекс высокоинформативных физиологических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей для выявления и оценки указанных реакций (табл. 1).

Установлено, что при изучении общих неспецифических адаптационных реакций на воздействие вредных химических веществ в комплексе с изучением показателей функционального состояния организма необходимо проводить морфологические исследования органов эндокринной регуляции, что позволяет более надежно выявлять компенсируемые патологические процессы в ранние сроки. Данные гистологических исследований свидетельствуют о наличии выраженной зависимости развивающихся изменений (эффектов) в органах эндокринной регуляции от концентрации и времени воздействия.

В результате проведенных функциональных нагрузок установлено, что при развитии токсических эффектов отмечалось статистически достоверное снижение исследуемого показателя. При реакциях "тренировки" "высотный потолок" не отличался от контроля. При реакции "активации" имела место тенденция к увеличению этого показателя. Следовательно, при реакции "тренировки" ответ организма на неспецифическую функциональную нагрузку не отличается

Таблица I.

Комплекс биологических показателей, характеризующих развитие в организме общих неспецифических адаптационных реакций под влиянием химических веществ

№ п/п	Биологические показатели	Изменение индикаторности показателя	Изменение показателя относительно "тренировки"	реакция "активации"	реакция токсического "стресса"
I.	Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)	3,7-7,6	Усиление интенсивности потенциалов медленных ритмов на 30-60%	Усиление интенсивности ритмов на 20-60%	Резкое усиление интенсивности ритмов, так и частых ритмов на 50-80%
2.	Суммационно-пороговый показатель (СПП)	1,4-2,4	Увеличение на 10-25%	Снижение на 15-30% (р 0,05)	Резкое увеличение на 40% и более сменяется снижением на 30% и более
3.	Число лимфоцитов в крови	2,4-3,7	В пределах 45-60%*	В пределах 60-80% и выше*	Ниже 45%*
4.	Число сегментоядерных нейтрофилов в крови	1,2-2,4	В пределах 30-45%*	Менее 30%*	Выше 45%*
5.	Содержание кортикостерона в крови	1,8-3,2	Увеличение на 20-40%	Увеличение на 40-70%	Увеличение на 80% и более
6.	Содержание триглицеридов в крови	1,7-2,8	Увеличение на 20-40%	Увеличение на 40-80%	Снижение на 40% и более
7.	Активность фермента МДГ в крови	1,4-2,2	Не отличается от контроля	Увеличение на 20-80%	Увеличение на 100% и более
8.	Активность фермента ЛДГ в крови	2,1-4,3	- " -	Увеличение на 30-70%	Увеличение на 100% и более
9.	Содержание МДА в крови	1,1-2,4	- " -	Не отличается от контроля	Увеличение на 100% и более
10.	Содержание сульфгидрильных групп в крови	1,4-2,7	- " -	- " -	Снижение на 40% и более
11.	Поглотительная способность лейкоцитов	0,9-1,6	- " -	- " -	Снижение на 20% и более
12.	Содержание Т- и В-лимфоцитов в крови	1,2-2,1	- " -	- " -	Снижение на 30% и более
13.	Активность лизоцима сывротки крови	1,7-2,4	Тенденция к увеличению	Увеличение на 20-50%	Снижение на 30% и более

* - фактическое значение показателя без учета контроля

ВАГОВИЦКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
БИБЛИОТЕКА

от контроля. При реакции "активации" отмечается тенденция к повышению устойчивости животных к функциональной нагрузке. Развитие в организме хронических токсических эффектов приводит к выраженному снижению резистентности.

Анализ экспериментальных данных показал, что развитие в организме подопытных животных адаптационных реакций "тренировки" и "активации" наблюдалось в различные периоды времени. Причем, время развития в организме этих реакций определялось величиной концентрации. С увеличением концентрации время проявления реакций уменьшалось и наоборот. Следовательно, развитие в организме подопытных животных общих неспецифических адаптационных реакций "тренировки" и "активации" подчиняется зависимости "концентрация-время-эффект", что имеет существенное значение при их исследовании для обоснования и прогнозирования ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе (табл.2)

Изученные адаптационные реакции развиваются в организме раньше пороговых токсических эффектов. А концентрации, их вызывающие, ниже пороговых. Кроме того, концентрации химических веществ, вызывающие реакцию "активации" приближаются по величине к пороговым по токсическому эффекту. А концентрации, приводящие к развитию в организме реакции "тренировки", соизмеримы с недействующими по пороговому токсическому эффекту величинами, установленными с использованием коэффициента запаса (табл.3).

Общие неспецифические адаптационные реакции "тренировки" и "активации" в соответствии с современными представлениями о стадийности развития адаптационных процессов при хроническом воздействии на организм токсических веществ могут быть отнесены к стадии первичных реакций.

Таблица 2.

Время (в сутках) развития адаптационных реакций
в зависимости от концентраций вредных веществ

Вещество	Концентрация (мг/м ³)	Реакция "тренировки"	Реакция "отдыха"
Оксид висмута	20	16 (часов)	34 (часа)
- " -	8	-	4
- " -	4	3	-
- " -	2	-	11
- " -	1	11	-
- " -	0,2	26	-
- " -	0,05	35	-
Парамолибдат	35	-	40 (часов)
аммония	10	17 (часов)	5
- " -	4	3	-
- " -	1	4	29
- " -	0,2	-	35
- " -	0,06	-	117
- " -	0,02	92	-
Арсин	0,1	14	42
- " -	0,03	84	-
Фосфин	1,5	2	7
- " -	0,2	-	14
- " -	0,05	14	-
Оксид алюминия	0,2	28	84
- " -	0,06	41	98
- " -	0,02	55	-
Метаванадат	0,03	11	36
аммония	0,006	36	67
- " -	0,002	51	-

Таблица 3.

Концентрации химических веществ (мг/м³) и реакции организма на 4-х месячный период воздействия

Вещество	Пороговый токсический эффект	Реакция "активации"	Реакция "тренировки"	Подпороговые по токсическому эффекту концентрации
Оксид висмута	0,2	-	0,05	0,05
Оксид алюминия	0,2	0,05	0,02	0,01
Парамолибдат аммония	0,2	0,05	0,02	0,02
Метаванадат аммония	0,03	0,005	0,002	0,002
Арсин	0,02	-	0,003	0,002
Фосфин	0,005	-	0,001	0,001

ЗНАЧЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНОЙ КУМУЛЯЦИИ И ТОКСИКОКИНЕТИКИ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ НЕПРЕРЫВНОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ

Для установления взаимного влияния процессов адаптации и кумуляции проведено изучение накопления во внутренних органах алюминия и ванадия при развитии в организме подопытных животных реакций "тренировки", "активации" и токсических эффектов. А также для установления особенностей кумуляции при различных адаптационных реакциях. Исследования проведены в условиях круглосуточных ингаляционных затравок белых крыс оксидом алюминия и метаванадатом аммония. Количественное определение металлов проводились в динамике хронического эксперимента по мере развития изучаемых биологических эффектов, по завершению затравки подопытных животных и после восстановительного периода.

При анализе экспериментальных данных установлено, что при развитии в организме подопытных животных реакции "тренировки" содержание металлов во внутренних органах не отличалось от контроля.

Отсутствие различий в содержании металлов во внутренних органах и тканях подопытных животных и в контроле свидетельствует о том, что при реакции "тренировки" имеет место развитие динамического равновесия между процессами поступления и выведения вещества из организма. Это подтверждается результатами изучения параметров кинетики ванадия в организме подопытных животных. Так, при развитии в организме указанной адаптационной реакции под воздействием метаванадата аммония при постоянной скорости поступления ванадия отмечалась стабилизация скорости выведения этого металла с мочой.

При реакции "активации" отмечалось статистически достоверное увеличение содержания металлов в изученных органах и тканях. При этом, очевидно, происходит доминирование поступления над выведением, что приводит к накоплению (кумуляции) веществ в органах и тканях.

При развитии токсических эффектов под воздействием относительно больших концентраций исследуемых веществ отмечалось значительное увеличение содержания металлов во внутренних органах и крови подопытных животных, что свидетельствует о выраженной кумуляции (табл.4).

Таким образом, в начальный период воздействия или при действии концентраций химических веществ, соизмеримых с гигиеническими регламентами происходит развитие адаптационной реакции "тренировки", для которой характерно динамическое равновесие между процессами поступления и выведения из организма ксенобиотика. При воздействии концентраций химических веществ, не превышающих регламентированные уровни, это равновесие может существовать не ограниченно долго. При этом интенсивность функционирования систем детоксикации не выходит за рамки гомеостатических колебаний и обеспечивает адаптацию организма в пределах физиологических

Таблица 4.

Содержание ванадия в органах и тканях подопытных животных
в зависимости от концентрации и периода воздействия
метаванадата аммония

Концентрация метаванадата аммония (мг/м ³)	Период исследования (сут./ки)	Ингаляционная доза ванадия на период исследования (мкг/г)	Содержание ванадия в органах и тканях подопытных животных (в мкг/г)					
			Печень	Легкие	Кровь	Почки	Костная ткань	Моча
0,03	20	0,26	0,192±0,021*	0,000±0,021	0,059±0,000*	0,158±0,005*	0,215±0,051*	-
"	59	0,76	0,511±0,048*	0,339±0,051*	0,038±0,004*	0,176±0,021*	0,230±0,079*	0,720±0,034*
"	104	1,35	0,164±0,024*	0,181±0,037*	0,039±0,005*	0,085±0,009*	0,30±0,035*	3,192±0,242*
0,006	34	0,088	0,106±0,004	0,057±0,010	0,010±0,001	0,051±0,004	0,145±0,074	0,141±0,018
"	74	0,19	0,265±0,028*	0,163±0,012*	0,028±0,000*	0,164±0,044*	0,173±0,056	1,309±0,201*
"	119	0,31	0,124±0,011*	0,138±0,014*	0,039±0,007*	0,117±0,012*	0,246±0,031*	2,166±0,242*
0,002	34	0,029	0,037±0,004	0,028±0,006	0,018±0,003	0,036±0,004	0,115±0,012	0,209±0,022
"	74	0,063	0,115±0,014	0,041±0,007	0,019±0,003	0,080±0,006	0,153±0,001	0,280±0,021
"	119	0,103	0,061±0,009	0,032±0,002	0,011±0,003	0,057±0,000	0,151±0,017	0,450±0,036
0,006	Восстановитель-	-	0,063±0,009	0,061±0,009	0,036±0,006	0,062±0,002*	0,180±0,042	0,419±0,039
0,002	ный период (40 сут.)	-	0,032±0,004	0,060±0,011	0,016±0,003	0,013±0,001	0,125±0,017	-
Контроль	-	-	0,086±0,019	0,069±0,017	0,012±0,001	0,030±0,000	0,140±0,003	0,427±0,032

* - различия достоверны по отношению к контролю (P<0,05)

параметров.

При увеличении концентрации воздействующих веществ и экспозиции происходит возрастание дозы химического агента. Соответственно развивается адаптационная реакция более высокого уровня функционирования систем организма — реакция "активации". При этом напряжение систем детоксикации, в конечном итоге, приводит к нарушению равновесия между поступлением и выведением химических веществ. Это является причиной их накопления во внутренних органах и тканях, что наблюдалось в наших исследованиях при реакции "активации". Это обстоятельство не позволяет реакцию "активации" отнести к проявлениям физиологической адаптации, так как кумуляция веществ в депонирующих органах, в конечном итоге, приводит к предпатологии и патологии.

Дальнейшее увеличение дозы поступающего в организм химического вещества приводит к нарушению функций систем детоксикации с развитием выраженного токсического эффекта. При этом изменения функциональных и морфологических показателей организма выходят за рамки физиологических колебаний. А во внутренних органах и тканях происходит значительное накопление кумулирующихся веществ. Эти изменения позволяют судить о развитии в организме предпатологии.

Полученные экспериментальные данные о содержании металлов в органах и тканях подопытных животных были подвергнуты также регрессионному анализу. В результате найдены линейные зависимости количественного содержания алюминия и ванадия в органах и тканях от полученной животными ингаляционной дозы. Эти математические модели позволяют рассчитать концентрацию исследуемого вещества в воздухе, не приводящую к значимому накоплению элемента в депонирующем органе относительно контроля, и тем самым проверить надежность обоснования ПДК. Рассчитанные величины оказались соизмеримыми с концентрациями веществ вызывающими реакцию "тренировки" за период

хронического эксперимента с последующим развитием физиологической адаптации.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ГИГИЕНИЧЕСКОМ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИИ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Как показали наши исследования, общие неспецифические адаптационные реакции "тренировки" и "активации" отражают состояние организма как целого. Для их выявления и оценки предложен комплекс биологических показателей, отражающих состояние регуляторных систем, и систем ответственных за жизнеобеспечение целостного организма, что важно при обосновании гигиенических регламентов.

Результаты применения неспецифических функциональных нагрузок и исследования регуляторных систем, в том числе, иммунной системы позволяют судить о том, что при реакциях "тренировки" и "активации" развивается адаптация к вызвавшему их химическому веществу и в то же время сохраняется способность к приспособлению организма к воздействию других факторов среды.

Установлено, что адаптационные реакции "тренировки" и "активации" развиваются раньше пороговых токсических эффектов. А концентрации, вызывающие эти реакции ниже пороговых токсического действия.

В соответствии с современными представлениями о стадийности (фазности) адаптационного процесса при повторяющемся воздействии на организм химических веществ реакции "тренировки" и "активации" могут быть отнесены к стадиям первичных реакций. Для этой стадии характерно усиление активности гипофиз-адреналовой системы и щитовидной железы. Временные границы указанной стадии изменяются в зависимости от интенсивности воздействия.

При воздействии малых концентраций химических веществ соизмеримых с предельно допустимыми в организме развивается реакция "тренировки", как проявление стадии первичных реакций. Так как действие

фактора, вызвавшего развитие этой реакции, и в дальнейшем остается таким же по интенсивности, организм перестает на него реагировать. Развивается следующая стадия - стадия физиологической адаптации. При этом исследуемые биологические показатели не отличаются от контроля.

При более интенсивных уровнях воздействия веществ по мере увеличения ингаляционной дозы химического фактора в организме вслед за реакцией "тренировки" развивается реакция "активации". Эта реакция может развиваться и в самый начальный период воздействия химического вещества, если концентрация его достаточна по величине, чтобы вызвать развитие реакции "активации". Реакция "активации" сменяется процессом нормализации большинства биологических показателей. Однако, как показали наши исследования, при этой реакции отмечается эффект кумуляции химического вещества в организме подопытных животных. Это обстоятельство не позволяет относить состояние, развивающееся вслед за реакцией "активации", к физиологической адаптации, т.к. в организме имеет место нарушение функций систем детоксикации. Скорее всего, это так называемый "скрытый период" по И.В.Саноцкому и И.П.Улановой (1975), который может остаться незамеченным или растянуться на значительный период времени.

При еще более интенсивном воздействии наступает срыв адаптационных процессов (дизадаптация) и развиваются токсические эффекты, которые первое время в организме могут быть компенсированы. При этом наступает стадия компенсации, которая может быть выявлена при использовании функциональных нагрузок на организм подопытных животных, что наблюдалось в наших исследованиях. Неспецифической основой токсических эффектов в организме является "токсический стресс" (С.Н.Голиков, 1980). Пороговый токсический эффект на уровне целого организма следует рассматривать как предпатологические реакции, т.е. реакции, обнаруживаемые на стадии неудовлетво-

рительной адаптации (Р.М.Баевский, 1979; Б.М.Штабский с соавт., 1983).

Таким образом, при исследовании общих неспецифических адаптационных реакций "тренировки" и "активации" в соответствии с предложенными нами критериями их выявления и оценки, а также пороговых токсических эффектов, можно установить и разграничить состояние физиологической адаптации и предпатологические реакции организма. При этом реакция "активации" является пограничным состоянием между физиологической адаптацией и предпатологией.

Как видно из таблицы 3, подпороговые по токсическому эффекту концентрации веществ на 4-х месячный период оказались близкими по величине к порогам проявления общих адаптационных реакций. Следовательно, подпороговые по токсическому эффекту концентрации вредных веществ могут вызывать развитие в организме общих неспецифических адаптационных реакций "тренировки" и "активации". В этой связи возникает вопрос, какие из недействующих концентраций принимать в качестве предельно допустимых? С нашей точки зрения ПДК в атмосферном воздухе должны быть ниже концентраций, вызывающих развитие общей неспецифической адаптационной реакции "активации", так как эта реакция является пограничным состоянием между предпатологией и состоянием физиологической адаптации и связана с определенным напряжением защитных систем организма. А концентрации веществ, вызывающие в организме реакции "активации" могут приближаться по величине к порогам токсического эффекта (табл.3). Что же касается концентраций химического вещества, приводящих к развитию реакции "тренировки", то если действие фактора, вызвавшего развитие этой адаптационной реакции, и в дальнейшем остается таким же по интенсивности, организм перестает на него реагировать, что отмечалось в наших исследованиях. Указанная реакция является состоянием, отражающим нормальные взаимоотношения организма с окружающей

средой и развивающимися в ответ на слабые воздействия. При этом изменения биологических показателей, характеризующих развитие в организме общей неспецифической адаптационной реакции "тренировки", находятся в пределах гомеостатических колебаний. Только комплексная оценка этих показателей позволяет выявить адаптационную реакцию организма как целого в ответ на воздействие.

Таким образом, из анализа результатов, изложенных в настоящей работе следует, что концентрации химических веществ, вызывающие реакцию "тренировки" в организме подопытных животных за период хронического круглосуточного эксперимента с последующим развитием состояния физиологической адаптации, соответствуют принятому понятию ПДК для атмосферного воздуха. Такие ПДК химических веществ характеризуются высокой надежностью и точностью, т.к. их установление основано на исследовании состояния организма как целого с оценкой стадии адаптации.

Разработанные методологические и методические подходы были использованы при обосновании среднесуточных ПДК оксидов висмута и алюминия, парамолибдата и метаванадата аммония, арсина и фосфина в атмосферном воздухе населенных мест.

Проведенные нами исследования по изучению и использованию закономерностей развития в организме общих неспецифических адаптационных реакций при гигиеническом регламентировании химических веществ в атмосферном воздухе позволили обосновать методику проведения экспериментов по установлению ПДК. Разработанная методика получила отражение в изданных методических рекомендациях "Изучение и использование адаптационных реакций организма при оценке токсичности и регламентировании вредных веществ в воздухе" (1988 г.) Данная методика может быть использована как для обоснования ПДК, так и для проверки надежности установленных гигиенических регламентов. Доступность методики состоит в том, что она может быть применена как в процессе планирования и проведения экспериментальных исследований, так и для анализа результа-

тов уже проведенных хронического и подострого экспериментов. Использование методики приобретает особое значение при установлении по завершению хронического эксперимента нескольких подпороговых концентраций по отдельным тестам и, особенно, в тех случаях, когда разрыв между пороговой по токсическому эффекту концентрацией и выявленной недеистойвующей является очень малым (2 - 3 раза).

Таким образом, разработанные нами методологические и методические подходы к исследованию общих неспецифических адаптационных реакций при гигиеническом регламентировании вредных веществ в атмосферном воздухе позволяют с высокой степенью точности и надежности устанавливать ПДК.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТОВ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КРАТКОСРОЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

На основе изученных закономерностей развития общих неспецифических адаптационных реакций организма ^{нами} совместно с математиком-програмистом Н.В. Нестеренко разработана методика прогнозирования ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе по результатам краткосрочных 3 - 6 - недельных экспериментов.

Как уже отмечалось, развитие адаптационных реакций "тренировки" и "активации" в условиях круглосуточного ингаляционного воздействия химических веществ на организм подопытных животных подчиняется зависимости "концентрация - время - эффект". При этом концентрации веществ, вызывающие реакцию "тренировки" с последующим развитием физиологической адаптации организма, за четырехмесячный период воздействия, соизмеримы с ПДК, установленными по коэффициенту запаса. А концентрации, вызывающие реакцию "активации" к указанному периоду времени приближаются по величине к порогам хронического

действия. Из этого следует, что установленная в результате прогнозирования по результатам краткосрочного эксперимента величина концентрации химического вещества, вызывающая реакцию "тренировки" к 4-х месячному периоду воздействия может быть принята в качестве СБУВ для атмосферного воздуха.

В основу методики заложена возможность выявления зависимости времени развития реакций "тренировки" и "активации" от концентрации вредного вещества $T = f(C)$ на основе экспериментальных данных и прогнозирования времени их появления для любой концентрации или прогнозирования концентраций, вызывающих эти биологические эффекты, на любой период времени. Указанная методика реализуется при помощи программы составленной на языке "Бейсик" для персональной ЭВМ "Электроника-1100585" с операционной системой "Прос". Программой предусмотрено при обработке данных краткосрочного эксперимента поиск из 9 вариантов математической модели, наилучшим образом отражающей зависимость времени развития исследуемых биологических эффектов от концентрации химического вещества.

Разработанная методика использована для обработки данных семи краткосрочных экспериментов по изучению воздействия на организм подопытных животных: оксидов висмута, алюминия, магния, парамолибдата аммония, метаванадата аммония, арсина и фосфина.

В процессе экспериментальных исследований в соответствии с критериями выявления и оценки адаптационных реакций "тренировки" и "активации", приведенными в табл. I, устанавливалось время развития указанных биологических эффектов под воздействием заданных концентраций химических веществ. Полученные данные о времени развития реакций "тренировки" и "активации" и концентрациях веществ вводились в ЭВМ.

В результате машинной обработки определялась оптимальная математическая модель, отражающая зависимость времени развития

исследуемых биологических эффектов от концентрации конкретного изучаемого вещества и прогнозировались величины концентраций, вызывающие реакции "тренировки" и "активации" на четырехмесячный период воздействия ксенобиотика. Результаты компьютерной обработки экспериментальных данных выводились на печать.

При анализе полученных данных установлено, что прогнозируемые ПДК для шести веществ из семи отличаются от ПДК, установленных в хронических экспериментах в 1,25-3 раза (таблица 5). Такая степень расхождения свидетельствует о высокой точности прогнозирования. Как следует из данных литературы, величины прогнозируемых и экспериментально установленных ПДК для разных веществ имеют расхождение в 1,8 - 3,8 раза и более (С.Д.Заугольников с соавт., 1978).

Таблица 5.

Прогнозируемые и экспериментально установленные ПДК исследуемых веществ в атмосферном воздухе

Вещество	ПДК прогнозируемая (мг/м ³)	ПДК (мг/м ³)	Кратность различия
Оксид висмута	0,04	0,05	1,25
Оксид алюминия	0,007	0,01	1,43
Оксид магния	0,03	0,05	1,67
Парамолибдат аммония	0,015	0,02	1,33
Метаванадат аммония	0,001	0,002	2,0
Арсин	0,006	0,002	3,0
Фосфин	0,005	0,001	5,0

Таким образом, использование закономерностей развития общих неспецифических адаптационных реакций "тренировки" и "активации" при прогнозировании ПДК и порогов хронического действия химических веществ на основе краткосрочных экспериментов обеспечивает высокую степень приближения прогнозируемых величин к экспериментально установленным. Точность и надежность прогнозирования повышается за счет того, что учитывается состояние организма как целого и его адаптационные возможности.

В ы в о д ы:

1. Одним из путей решения актуальной гигиенической проблемы - совершенствования методологических основ регламентирования вредных веществ в окружающей среде, повышения надежности обоснования ПДК является учет и исследование общих неспецифических адаптационных реакций организма при установлении регламентов. При этом изучение адаптационно-приспособительных реакций организма позволяет, исходя из критерия вредности, разграничить вредные и безвредные концентрации (дозы) химических веществ.
2. В результате проведенных исследований установлено, что в зависимости от концентрации и времени непрерывного ингаляционного воздействия химических веществ в организме могут развиваться три общие неспецифические адаптационные реакции: "тренировки", "активации" и "токсического стресса".
3. Установлено, что общие неспецифические адаптационные реакции отражают не только процессы приспособления к вызвавшему их химическому фактору, а и состояние адаптации организма к окружающей среде.

цей среде, то есть являются реакциями целостного организма. При этом установлено, что развитие в организме реакций "тренировки" и "активации" подчиняется зависимости "концентрация-время-эффект" и они развиваются раньше пороговых токсических эффектов. А концентрации, вызывающие эти реакции ниже порогов токсического действия.

4. Результаты количественного определения исследуемых веществ во внутренних органах подопытных животных и расчетов параметров токсикокинетики позволили установить соотношение кумуляции и адаптационных реакций организма при непрерывном ингаляционном воздействии химических агентов. Для реакции "тренировки" характерно динамическое равновесие между процессами поступления и выведения вещества из организма. При воздействии концентраций веществ, не превышающих регламентированные уровни, это равновесие может существовать неограниченно долго. При этом интенсивность функционирования систем детоксикации не выходит за рамки гомеостатических колебаний и обеспечивает адаптацию организма в пределах физиологических параметров. При реакции "активации" напряжение систем детоксикации в конечном итоге приводит к нарушению равновесия между поступлением и выведением химических веществ из организма, что является причиной их накопления во внутренних органах и тканях. Это обстоятельство не позволяет указанную реакцию относить к состоянию физиологической адаптации.
5. В результате регрессионного анализа установлены линейные зависимости количественного содержания исследуемых веществ в органах и тканях от полученной животными ингаляционной дозы. Полученные математические модели позволяют рассчитать концентрацию исследуемого вещества в воздухе, не приводящую к значимому накоплению элемента в детонирующем органе относительно

контроля, и тем самым проверить надежность обоснования ПДК.

6. Исследование общих неспецифических адаптационных реакций "тренировки" и "активации", а также пороговых токсических эффектов позволяет установить и разграничить состояние физиологической адаптации и предпатологических реакций организма. При этом реакция "тренировки" может быть отнесена к проявлению физиологической адаптации, а реакция "активации" является пограничным состоянием между физиологической адаптацией и предпатологией.
7. На основании анализа экспериментальных данных установлено, что концентрации химических веществ, вызывающие реакцию "тренировки" в организме подопытных животных за период хронического круглосуточного эксперимента с последующим развитием состояния физиологической адаптации, соответствует принятому понятию ПДК для атмосферного воздуха.
8. Разработанные методологические и методические подходы к изучению и использованию общих неспецифических адаптационных реакций позволили предложить на этой основе методику установления ПДК веществ общетоксического действия в атмосферном воздухе населенных мест.
9. На основании проведенных исследований разработаны ПДК в атмосферном воздухе: оксида висмута - $0,05 \text{ мг/м}^3$; оксида алюминия - $0,01 \text{ мг/м}^3$; парамолибдата аммония - $0,02 \text{ мг/м}^3$; метаванадата аммония - $0,002 \text{ мг/м}^3$; арсина (мышьяковистого водорода) - $0,002 \text{ мг/м}^3$; фосфина (фосфористого водорода) - $0,001 \text{ мг/м}^3$.
10. Разработана методика прогнозирования ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе на основе результатов краткосрочных (3-6-недельных) экспериментов. Апробация методики показала хорошее совпадение прогнозируемых и экспериментально установленных величин.

Автор выражает сердечную благодарность и признательность своему учителю - доктору медицинских наук, профессору Владимиру Михайловичу ПАЗЫНИЧУ, за многолетнее научное руководство и наставничество.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ
ДИССЕРТАЦИИ

1. О прогнозировании ПДК аэрозолей металлов в воздухе и характера их комбинированного действия (Соавт. В. М. Пазынич, А. В. Подлозный, В. Ф. Гагара) // Материалы 2-й Всесоюзной конференции по комплексным проблемам гигиены. Киев, 7-9 сентября 1982г. : Тез. докл. / Ч. 2. - М., 1982. - С. 69-70.
2. Метод определения мышьяковистого водорода в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко) // Предельно допустимые концентрации веществ в атмосферном воздухе населенных мест. - М., 1982. - С. 24-27.
3. Метод определения фосфористого водорода в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко) // Предельно допустимые концентрации веществ в атмосферном воздухе населенных мест. - М., 1982. - С. 45-47.
4. Санитарно-гигиенический контроль и оценка степени загрязнения атмосферного воздуха мышьяковистым водородом (арсином) (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко) // Научные основы гигиены окружающей среды: Информационное письмо. Киев. - 3 с.
5. Неспецифические проявления ингаляционного действия окиси магния (Соавт. В. М. Пазынич) // Гигиена и санитария. - 1983. - №4. - С. 17-19.
6. Спектрофотометрическое определение арсина в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко) // Гигиена и санитария. - 1983. - №5. - С. 52-53.
7. Микродозатор газов для затравки лабораторных животных (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко) // Гигиена и санитария. - 1983. - №9. - С. 53-54.

8. Учет адаптационных реакций организма при обосновании ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе//Тез. докл. IU Респ. конф. молодых ученых-медиков. -Донецк, 1983. -С. 170-171.
9. Экспериментальное обоснование и прогнозирование дифференцированных по времени предельно допустимых концентраций фосфина в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, И. А. Мазур, А. В. Подлозный и др.)//Гигиена и санитария. -1984. -№1. -С. 13-15.
10. Зависимость "концентрация-время" в проявлении общих адаптационных реакций организма под влиянием аэрозолей окислов металлов (Соавт. В. М. Пазынич, В. Ф. Гагара, В. М. Газина и др.)//Тез. докл. Респ. конф. -Киев, 1984. -С. 112-114.
11. Учет адаптационных реакций организма при гигиеническом регламентировании вредных веществ в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, В. Ф. Гагара, Л. М. Руденко и др.)//Научные основы гигиены окружающей среды: Информационное письмо. -Киев. -3 с.
12. Особенности регламентирования металлсодержащих соединений для атмосферного воздуха населенных мест (Соавт. В. М. Пазынич, В. Ф. Гагара, Ю. Д. Сушко и др.)//XI съезд гигиенистов УССР: Тез. докл. -Киев, 1986. -С. 28.
13. Изучение адаптационных реакций организма при воздействии аэрозолей оксидов металлов (Соавт. В. М. Пазынич, В. М. Газина, Л. М. Руденко, В. П. Торгун и др.)//У съезд гигиенистов Узбекистана: Тез. докл. Ташкент, 1987. -С. 120.
14. Зависимость "время-эффект" в развитии общих адаптационных реакций организма под воздействием аэрозолей металлов//Тез. докл. П межинститутская обл. конф. молодых ученых и специалистов-медиков по отдельным вопросам теоретической и практической медицины. -Запорожье, 1987. -С. 92.
15. Учет адаптационных реакций организма при гигиеническом регламентировании аэрозолей металлов в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Па

зынич, В. Ф. Гагара, Ю. Д. Сушко)//Гигиена и санитария. - 1988. - №4. - С. 7-10.

16. О соотношении показателей адаптации и предпатологии при обосновании ПДК вредных веществ в атмосфере (на примере оксида висмута) (Соавт. В. М. Пазынич)//Методическое и информационное обеспечение территориальных АСУ охраны окружающей среды и рационального природопользования: Тез. докл. - Пермь, 1983. - С. 21-23.
17. Изучение и использование адаптационных реакций организма при оценке токсичности и регламентировании вредных веществ в воздухе (Соавт. В. М. Пазынич)//Методические рекомендации МЗ УССР. - Запорожье, 1988. - 14с.
18. Общие неспецифические адаптационные реакции как критерий разграничения истинной адаптации организма и предпатологии при обосновании ПДК вредных веществ//Актуальные проблемы гигиенического регламентирования химических факторов в объектах окружающей среды: Тез. докл. Всесоюзной конф. - Пермь, 1989. - С. 204-205.
19. Использование адаптационных реакций организма в разработке усовершенствованных методов регламентирования вредных веществ в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич)//Актуальные проблемы гигиенического регламентирования химических факторов в объектах окружающей среды: Тез. докл. Всесоюзной конф. - Пермь, 1989. - С. 140-141.
20. Способ определения предельно допустимых концентраций веществ обшетокического действия в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич)//Авторское свидетельство №1464091 от 08. II. 1988г.
21. Морфофункциональная характеристика органов эндокринной регуляции при адаптации организма к воздействию аэрозолей оксида висмута и молибдата аммония (Соавт. В. М. Пазынич, С. П. Ковалев) //Гигиена населенных мест: Респ. межвед. сборник, 1989. - Киев, 1989. - С. 91-94.

22. Оценка надежности обоснования предельно допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в атмосферном воздухе на основе анализа адаптационных реакций организма (Соавт. В. М. Пазынич) // Гигиена окружающей среды: Тез. докл. науч. конф. - Киев, 1989. - С. 94-95.
23. Методологическое обоснование учета адаптационных реакций организма при гигиеническом регламентировании содержания вредных веществ в атмосферном воздухе // Проблемы токсикологии и прикладной экологии: Тез. докл. Международного симпозиума. - (Москва-Пермь, июль 1991г.). - Л., 1991. - С. 44.
24. Изучение закономерностей развития адаптационных реакций организма с целью усовершенствования методов гигиенического регламентирования вредных веществ в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич, В. Ф. Пагара, В. М. Газина и др.) // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья: Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины (2-5 октября 1991г., Одесса). - Киев, 1991. - С. 107-108.
25. Методологическое и экспериментальное обоснование применения адаптационных реакций при гигиеническом нормировании вредных веществ в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич) // Комплексные гигиенические исследования в районах интенсивного освоения: Материалы докл. Всесоюз. конф. - Новокузнецк, 1991. - С. 7-9.
26. Методические подходы к изучению адаптационных реакций при установлении ПДК вредных веществ в атмосферном воздухе (Соавт. В. М. Пазынич) // Гигиена населенных мест: Респ. межвед. сборник, №30. - Киев, 1991. - С. 95-100.