

УДК 615.9:665.59

## ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕФТЕПРОДУКТОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ПОСТУПЛЕНИИ

**В.М. Рубин, И.И. Ильюкова**РУП «Научно-практический центр гигиены» Министерства здравоохранения Республики Беларусь,  
Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 8

*Способность нефтепродуктов к иницированию кумулятивных эффектов оценивали в эксперименте при внутрижелудочном введении самцам белых крыс в течение месяца. Исследование кожно-резорбтивного действия выполняли «пробирочным» методом на коже хвостов крыс. Установлено, что нефтепродукты могут проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать общетоксическое действие. Отмечено снижение массы тела подопытных животных, негативное воздействие на функцию почек и печени, изменение гематологических показателей, а также активация системы антиоксидантной защиты организма.*

*Повторное внутрижелудочное введение не приводит к гибели животных, что свидетельствует об отсутствии у нефтепродуктов способности к кумуляции на уровне проявления смертельных эффектов, коэффициент кумуляции > 5,1. Отмечено негативное влияние на функции мочевыделительной и гепатобилиарной системы, изменения гематологических показателей крови и активация системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система защиты организма».*

**Ключевые слова:** нефтепродукты, подострая токсичность, кожно-резорбтивное действие.

В результате хозяйственной деятельности человека происходит загрязнение почвенного покрова земли различными химическими веществами. В настоящее время одним из распространенных загрязнителей среды обитания человека являются нефтепродукты. Попадая в почву, они могут оказывать негативное влияние на здоровье людей в результате прямого контакта с почвой или, опосредованно, с водой, атмосферным воздухом, пищевыми продуктами растительного происхождения [5, 6].

**Цель работы** – изучение особенностей токсического воздействия нефтепродуктов при пероральном и трансдермальном путях поступления.

**Материалы и методы.** При загрязнении почвы экзогенными химическими веществами важно оценить способность вещества проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать интоксикацию, так как данный путь поступления в организм человека при контакте с почвой является преобладающим. Оценку способности нефтепродуктов к кожно-резорбтивному действию проводили «пробирочным» методом на белых крысах-самцах

массой 230–280 г. В контрольную и опытную группу брали по 7 животных. Хвосты крыс опытной группы на 2/3 их длины погружали в пробирку с нефтепродуктами в нативном виде, хвосты крыс контрольной группы – в воду. Время экспозиции составило 4 часа в сутки, 5 дней в неделю в течение 30 суток. Ежедневно фиксировали внешние признаки раздражения и измеряли объем хвоста (тест отечности кожи) сразу после экспозиции. Еженедельно всех животных взвешивали [4]. Способность нефтепродуктов накапливаться в организме и оказывать неблагоприятное действие на уровне смертельных эффектов или влиять на функциональное состояние ряда органов и систем подопытных животных оценивали при внутрижелудочном введении самцам белых крыс массой 200–240 г в дозах 1/10 (3762 мг/кг) и 1/20 (1881 мг/кг) от максимально введенной дозы в остром эксперименте (37620 мг/кг). Животным контрольной группы в эквивалентном объеме вводили воду. В контрольную и опытную группу брали по 7 животных. Продолжительность эксперимента составляла 30 суток. Режим введения –

© Рубин В.М., Ильюкова И.И., 2015

**Рубин Виктория Михайловна** – аспирант (e-mail: V.M.Rubin@mail.ru; тел. +375 29 702 60 85).

**Ильюкова Ирина Ивановна** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией профилактической и экологической токсикологии (e-mail: toxlab@mail.ru; тел. 8 (017) 292-60-27).

5 раз в неделю. Ежедневно животных взвешивали и уточняли дозу [1, 2, 4]. В конце эксперимента животных умерщвляли путем мгновенной декапитации, вычисляли относительные коэффициенты массы органов (далее – ОКМ), изучали морфологический состав периферической крови, в сыворотке крови и моче определяли ряд биохимических показателей, рассчитывали клиренс креатинина и мочевины, процент реабсорбции (по креатинину). Работы с животными проводили в соответствии с техническим кодексом установившейся практики ТКП 125-2008 902040 [3].

Для проведения экспериментальных исследований взяли смесь нефтепродуктов в соотношении 1:1:1 по массе: осветительный керосин марки КО-20 по ТУ 38.401-58-10-01 (производство ОАО «Нафтан»), топливо дизельное автомобильное марки ЕН 590 по ТУ 38.401-58-296-2005 (производство ОАО «Мозырский НПЗ»), масло промышленное марки И-50А (производство ОАО «Нафтан»).

Результаты исследований статистически обработали. В качестве характеристики группы для признаков с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану и интерквартильный размах ( $Me$  [25 %; 75 %]). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна – Уитни, а различия считали достоверными с учетом поправки Бонферрони. За уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Повторное внутрижелудочное введение нефтепродуктов в дозах 3762 и 1881 мг/кг не приводило к появлению внешних симптомов интоксикации и гибели животных. В процессе эксперимента масса

тела подопытных животных находилась в рамках контрольных показателей. При воздействии нефтепродуктов в дозах 3762 и 1881 мг/кг отмечено статистически значимое увеличение относительных коэффициентов массы печени на 21,88 % и почек на 16,39 % и 13,11 %. ОКМ сердца, селезенки, надпочечников и желудка подопытных животных не отличались от показателей животных контрольной группы (табл. 1).

В ходе эксперимента отмечено воздействие максимально вводимой дозы нефтепродуктов на гематологические показатели. Зарегистрировано увеличение уровня гемоглобина (на 12,00 %), гематокрита (на 8,78 %), тромбоцитов (на 27,29 %) и среднего объема тромбоцита (на 8,54 %) (табл. 2).

Одной из причин повышения уровня гематокрита может быть уменьшение количества жидкой части крови, поскольку содержание эритроцитов находится на уровне контрольного показателя, в незначительной степени – в результате увеличения количества тромбоцитов. Изменение такого показателя, как средний объем тромбоцита, свидетельствует о повышении количества функционально активных тромбоцитов в периферической крови, усилении их адгезивно-агрегационной способности. Как известно, существует связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью. В результате активации дискоидная форма тромбоцитов меняется на сферическую, появляются псевдоподии, что ведет к увеличению размеров клетки и степени анизоцитоза. Следовательно, при воздействии нефтепродуктов у подопытных животных происходит индукция образования тромбоцитов.

Таблица 1

Масса тела крыс и ОКМ внутренних органов по окончании 20-кратного внутрижелудочного введения нефтепродуктов,  $Me$  [25 %; 75 %]

Показатель	Группа животных и доза вводимых нефтепродуктов		
	контроль, $n=7$	опытная группа 1 (3762 мг/кг), $n=7$	опытная группа 2 (1881 мг/кг), $n=7$
Масса тела, г	270,0 [260,0; 290,0]	270,0 [260,0; 290,0]	250,0 [240,0; 290,0]
Относительные коэффициенты массы (ОКМ), кг <sup>-3</sup> /кг			
– печень	26,50 [24,90; 9,30]	32,30 [30,40; 2,80]*	32,30 [29,70; 3,30]*
– почки	6,10 [5,70; 6,50]	7,10 [6,50; 7,30]*	6,90 [6,50; 7,70]*
– сердце	3,30 [3,10; 3,60]	3,40 [3,40; 3,70]	3,60 [3,20; 3,80]
– селезенка	3,80 [3,50; 5,10]	3,50 [3,30; 5,10]	4,60 [4,10; 5,30]
– надпочечники	0,17 [0,15; 0,18]	0,16 [0,14; 0,18]	0,17 [0,15; 0,20]
– желудок	6,20 [5,20; 6,70]	6,30 [5,80; 7,30]	6,70 [6,40; 7,04]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Гематологические показатели периферической крови крыс по окончании 20-кратного внутрижелудочного введения нефтепродуктов, *Me* [25 %; 75 %]

Показатель	Группа животных и доза вводимых нефтепродуктов		
	контроль, <i>n</i> =7	опытная группа 1 (3762 мг/кг), <i>n</i> =7	опытная группа 2 (1881 мг/кг), <i>n</i> =7
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	7,54 [7,10; 7,80]	7,92 [7,79; 8,19]	7,36 [7,04; 8,14]
Гематокрит, %	55,80 [53,50; 57,10]	60,70* [58,20; 61,6]	58,30 [54,10; 63,60]
Гемоглобин, г/л	126,0 [124,0; 130,0]	140,0* [137,0; 146,0]	133,0 [125,0; 143,0]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	372,0 [324,0; 405,0]	476,0* [422,0; 483,0]	379,0 [347,0; 418,0]
Средний объем эритроцита, фл	75,70 [72,80; 77,70]	75,00 [74,20; 76,80]	78,10 [74,50; 79,20]
Средний объем тромбоцита, фл	8,20 [8,00; 8,60]	8,90* [8,70; 9,10]	8,40 [8,10; 8,60]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	17,20 [16,20; 17,90]	17,70 [16,80; 18,10]	16,70 [16,30–19,40]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	230,0 [222,0; 237,0]	235,0 [226,0; 241,0]	222,0 [206,0; 246,0]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,10 [12,20; 18,10]	14,80 [11,60; 22,10]	18,90 [15,30; 19,70]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля, *p*<0,05.

Таблица 3

Показатели состояния мочевыделительной системы крыс по окончании 20-кратного внутрижелудочного введения нефтепродуктов, *Me* [25 %; 75 %]

Показатель	Группа животных и доза вводимых нефтепродуктов		
	контроль, <i>n</i> =7	опытная группа 1 (3762 мг/кг), <i>n</i> =7	опытная группа 2 (1881 мг/кг), <i>n</i> =7
Суточный диурез, мл/сут.	6,50 [5,20; 8,00]	11,70 [3,60; 13,30]	5,40 [2,00; 9,60]
pH	5,00 [5,00; 5,50]	6,50 [6,00; 7,00]**	5,40 [2,00; 9,60]
Уд. вес, г/см <sup>3</sup>	0,97 [0,93; 0,99]	1,00 [0,94; 1,01]	0,97 [0,94; 1,007]
Общий белок, г/л	5,40 [4,50–8,50]	3,70 [3,10; 4,40]*	5,90 [4,20; 8,50]
Хлориды, мМ/л	47,61 [35,71; 66,66]	90,47 [71,42; 109,52]*	114,28 [100,0; 128,57]**
Мочевина, мМ/л	280,5 [242,5; 402,0]	140,5 [127,50; 153,0]**	395,5 [351,0; 957,0]
Креатинин, мкМ/л	4580,0 [4270,0; 5800,0]	2725,0 [2725,0; 3050,0]**	5495,0 [4580,0; 12510,0]
Клиренс мочевины, мл/мин	0,13 [0,10; 0,32]	0,12 [0,09; 0,20]	0,20 [0,18; 0,26]
Клиренс креатинина, мл/мин	0,34 [0,27; 0,52]	0,41 [0,10; 0,45]	0,37 [0,27; 0,49]
Процент реабсорбции (по креатинину)	98,67 [98,53; 98,95]	97,76 [97,54; 98,18]	98,99 [98,46; 99,46]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля, *p*<0,05; \*\* – различия статистически значимы относительно контроля, *p*<0,01.

При введении нефтепродуктов в дозе 3762 мг/кг у животных отмечены статистически значимые изменения некоторых функциональных показателей состояния мочевыделительной системы (табл. 3).

В моче выявлено снижение содержания общего белка на 31,48 %, мочевины – на 49,9 % и креатинина – на 40,50 %, при этом уровень их в сыворотке крови находился в пределах контроля (табл. 4). Вышеуказанные изменения происходили на фоне роста диуреза на 80 %, однако различия не были статистически значимы. Клиренс креатинина и мочевины, процент реабсорбции у подопытных животных не отличались от контрольных.

При введении нефтепродуктов в меньшей дозе (1881 мг/кг) выявлена тенденция

увеличения содержания в моче мочевины на 41 % и креатинина на 20 %, а также рост клиренса на 53 %, однако данные изменения были статистически не значимы относительно контроля. Повышение экскреции хлоридов с мочой наблюдалось в двух опытных группах, однако не носило дозозависимого характера. При дозе нефтепродуктов 1881 мг/кг содержание хлоридов в моче превысило контрольный показатель в 2,4 раза, при дозе 3762 мг/кг – на 90,02 %. Выявленные изменения биохимических показателей мочи подопытных животных, а также увеличение ОКМ почек могут свидетельствовать о нарушении функционального состояния почек при повторном внутрижелудочном воздействии нефтепродуктов.

На фоне увеличения ОКМ печени у животных двух опытных групп биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние гепатобилиарной системы (активность ферментов аспартат- и аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и содержание в сыворотке крови общего белка, липидов, хлоридов, мочевины и креатинина), мало отличались от контрольных. Активность ферментов лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в гемолизатах крови также находилась в пределах контроля (табл. 4).

Вместе с тем отмечено увеличение содержания в сыворотке крови общего билирубина:

в дозе 3762 мг/кг – на 148,5 %, в дозе 1881 мг/кг – на 88,73 %. Повышенное содержание гематогенного пигмента, образующегося в результате распада гемоглобина, на фоне отсутствия изменения уровня эритроцитов в крови, по-видимому, связано с нарушением функции печени.

Поступление нефтепродуктов в течение месяца при внутрижелудочном введении привело к изменениям со стороны липидного обмена. На фоне неизмененного содержания общих липидов отмечено снижение уровня триглицеридов на 53,85 и 35,16 % – в 1-й и 2-й опытных группах соответственно и холестерина в 2 раза – в 1-й опытной группе.

Таблица 4

Биохимические показатели у крыс по окончании 20-кратного внутрижелудочного введения нефтепродуктов, *Me* [25 %; 75 %]

Показатель	Группа животных и доза вводимых нефтепродуктов		
	контроль, <i>n</i> =7	опытная группа 1 (3762 мг/кг), <i>n</i> =7	опытная группа 2 (1881 мг/кг), <i>n</i> =7
Общий белок в сыворотке крови, г/л	62,90 [61,3; 64,5]	66,20 [63,80; 69,90]	70,30 [64,40; 76,10]
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	8,17 [6,76; 9,44]	8,79 [6,89; 9,31]	6,89 [6,00; 8,42]
Хлориды в сыворотке крови, ммоль/л	123,80 [119,04; 128,6]	128,57 [123,80; 138,09]	128,57 [123,80; 133,33]
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	61,00 [54,9; 67,1]	61,00 [61,00; 67,10]	61,00 [54,90; 67,10]
Аспаргатаминотрансфераза в сыворотке крови, мккат/л	4,59 [4,12; 6,25]	3,72 [3,29; 5,24]	4,10 [3,29; 4,33]
Аланинаминотрансфераза в сыворотке крови, мккат/л	0,96 [0,87; 1,08]	0,84 [0,76; 0,96]	0,82 [0,76; 1,05]
Билирубин общий в сыворотке крови, мкмоль/л	70,26 [60,87; 80,43]	174,62*** [112,80; 206,50]	132,60* [117,30; 171,70]
Общие липиды в сыворотке крови, г/л	5,50 [5,00; 6,00]	6,00 [5,25; 6,50]	6,00 [5,75; 7,00]
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	0,91 [0,72; 0,93]	0,42 ** [0,31; 0,58]	0,59* [0,49; 0,67]
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,30]	0,50* [0,40; 0,70]	1,20 [0,90; 1,80]
Лактатдегидрогеназа в сыворотке крови, мккат/л	74,83 [58,83; 96,17]	66,83 [50,83; 88,17]	58,83 [48,17; 77,50]
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови, мккат/л	6,25 [3,9; 6,73]	6,57 [5,64; 7,28]	5,87 [4,9; 6,97]
Лактатдегидрогеназа в гомогенате печени, мкМ НАДН/г белка	67,50 [59,3; 77,5]	73,00 [69,20; 79,80]	79,50 [76,50; 93,50]
Сукцинатдегидрогеназа в гомогенате печени, мкг формазана/г белка	20,60 [17,6; 28,0]	27,20 [25,50; 31,20]	25,70 [24,00; 33,20]
Глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа в гемолизатах крови, мкМ НАДФН/мин г Нв	87,90 [77,8; 95,7]	95,20 [87,30; 98,00]	93,92 [78,70; 114,80]
Глутатионредуктаза в гемолизатах крови, мкМоль/г Нв мин	1,70 [1,66; 2,50]	2,80* [2,30; 3,70]	2,90 *** [2,30; 3,10]
Глутатионтрансфераза в гемолизатах крови, мкМоль/г Нв мин	1,40 [1,30; 1,50]	1,30 [1,20; 1,40]	1,20 [1,00; 1,50]
Супероксиддисмутаза в гемолизатах крови, мкг/мл	30,40 [26,7; 36,3]	47,40 * [36,30; 47,40]	36,30 [26,70; 36,30]
Свободные SH-группы в гемолизатах крови, мкМ/мл	86,10 [78,8; 90,0]	102,60 ** [100,80; 104,40]	102,60* [97,00; 106,30]
Малоновый диальдегид в сыворотке крови, нмоль/мл	5,00 [5,00; 7,50]	10,00 * [7,50; 12,50]	7,50 [5,00; 10,00]
Битирозин в сыворотке крови, усл. ед.	6,07 [5,98; 9,23]	5,22 [5,01; 6,51]	5,12 [5,03; 6,07]
Триптофан в сыворотке крови, усл. ед.	32,65 [27,20; 37,85]	38,44 [32,26; 39,76]	29,59 [28,35; 33,18]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,01$ ; \*\*\* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,1$ .

Воздействие компонентов нефтепродуктов вызывало повышенное образование свободных радикалов и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует увеличение конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида. В дозе 3762 мг/кг установлено статистически значимое возрастание его содержания в сыворотке крови в 2 раза; в дозе 1881 мг/кг – на 25 %, хотя различия статистически не значимы. В ответ на накопление продукта ПОЛ произошла активация многокомпонентной саморегулирующейся антиоксидантной системы (АОС) организма. Как видно из табл. 4, поступление нефтепродуктов в дозе 3762 мг/кг сопровождалось увеличением активности ферментов супероксиддисмутазы (на 55,9 %) и глутатионредуктазы (на 64,7 %). В дозе 1881 мг/кг отмечено увеличение активности только глутатионредуктазы (на 70,5 %). При этом активность глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы и глутатионтрансферазы находилась на уровне контрольного значения. Содержание в гемолизатах крови свободных SH-групп – неферментативного звена АОС – было статистически значимо увеличено у животных обеих опытных групп на 19,2 %. Изменения содержания битирозина и триптофана в сыворотке крови животных обеих опытных группах не отмечено, что свидетельствует об отсутствии окислительной модификации белков. Таким образом, поступление нефтепродуктов в организм животных в течение 1 месяца при внутрижелудочном пути введения приводило к активации системы ПОЛ – АОС.

В условиях длительного эпикутанного воздействия на 2/3 поверхности хвостов белых крыс максимально возможных количеств нефтепродуктов внешних симптомов интоксикации, а также гибели животных не наблюдалось. При ежедневной визуальной оценке состояния

кожных покровов хвостов крыс не выявлено признаков эритемы (выраженность эритемы составила 0 баллов), а также развития отека, о котором судили по изменению объема хвостов крыс, измеренных до и после экспозиции.

В процессе опыта установлено статистически значимое снижение массы тела крыс опытной группы на 11,3 % и увеличение ОКМ печени на 11,2 %, что свидетельствует о токсическом воздействии на организм животных (табл. 5).

При изучении функционального состояния мочевого выделительной системы установлено статистически значимое увеличение содержания мочевины в моче на 77,9 %. В то же время содержание мочевины в сыворотке крови крыс опытной группы и клиренс мочевины не отличались от показателей животных параллельного контроля (табл. 6, 7). Содержание креатинина в моче подопытных животных находилось на уровне контрольных значений. Вместе с тем наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 10 %, а также снижение у животных интегрального показателя – клиренса креатинина в 1,9 раза. Данные изменения происходили на фоне снижения суточного диуреза на 42 %, хотя изменения статистически не значимы. Полученные результаты могут свидетельствовать о нарушении функции клубочковой фильтрации почками продуктов азотистого обмена.

При рассмотрении биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, не отмечено изменений содержания общего белка, хлоридов и активности ферментов лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, аспартат- и аланинаминотрансферазы у животных, подвергшихся воздействию нефтепродуктов (табл. 7).

Таблица 5

ОКМ внутренних органов и масса тела крыс, подвергнутых воздействию нефтепродуктов на кожу 2/3 хвостов в течение месяца,  $Me$  [25 %; 75 %]

Показатель	Группа	
	контроль, $n=7$	опыт, $n=7$
Масса тела, г	270 [250; 280]	240 [220; 260]*
ОКМ печени, $кг^{-3}/кг$	26,50 [25,46; 27,81]	28,48 [28,38; 29,36]*
ОКМ почек, $кг^{-3}/кг$	6,00 [5,80; 6,93]	6,88 [6,67; 7,50]
ОКМ сердца, $кг^{-3}/кг$	3,38 [3,21; 3,92]	3,80 [3,45; 4,50]
ОКМ селезенки, $кг^{-3}/кг$	3,76 [3,69; 4,39]	4,22 [3,35; 4,50]
ОКМ надпочечников, $кг^{-3}/кг$	1,80 [1,43; 1,93]	1,67 [1,32; 1,95]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 6

Показатели состояния мочевыделительной системы крыс, подвергнутых воздействию нефтепродуктов на кожу 2/3 хвостов в течение месяца,  $Me$  [25 %; 75 %]

Показатель	Группа	
	контроль, $n=7$	опыт, $n=7$
Суточный диурез, мл/сут.	15,7 [14,0; 16,1]	9,10 [5,70; 14,50]
pH	6,5 [6,5; 6,5]	6,5 [6,5; 6,5]
Удельный вес, г/см <sup>3</sup>	0,99 [0,98; 1,01]	0,99 [0,99; 1,01]
Общий белок, г/л	1,4 [1,0; 1,7]	1,3 [1,2; 1,6]
Хлориды, мМ/л	19,31 [13,63; 22,72]	13,63 [11,36; 18,18]
Мочевина, мМ/л	86,0 [76,5; 96,0]	153,0 [134,0; 178,5]*
Креатинин, мкМ/л	3050,0 [3050,0; 3355,0]	3355,0 [2745,0; 3355,0]
Клиренс мочевины, мл/мин	0,16 [0,11; 0,18]	0,16 [0,07; 0,22]
Клиренс креатинина, мл/мин	0,61 [0,51; 0,67]	0,31 [0,17; 0,50]*
Процент реабсорбции (по креатинину)	98,21 [97,80; 98,95]	97,82 [97,56; 98,00]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 7

Биохимические показатели крыс, подвергнутых воздействию нефтепродуктов на кожу 2/3 хвостов в течение месяца,  $Me$  [25 %; 75 %]

Показатель	Группа	
	контроль, $n=7$	опыт, $n=7$
Общий белок в сыворотке крови, г/л	62,7 [61,00; 70,90]	69,50 [68,00; 78,50]
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	6,89 [5,10; 9,31]	8,55 [7,66; 8,68]
Хлориды в сыворотке крови, ммоль/л	131,81 [131,81; 136,36]	131,81 [122,7; 136,4]
Креатинин в сыворотке крови, мкМоль/л	61,0 [48,8; 67,1]	67,1 [67,1; 73,2]**
Аспаратаминотрансфераза в сыворотке крови, мккат/л	3,84 [3,67; 4,33]	3,81 [3,45; 4,65]
Аланинаминотрансфераза в сыворотке крови, мккат/л	0,99 [0,90; 1,08]	0,99 [0,79; 1,05]
Лактатдегидрогеназа в сыворотке крови, мккат/л	53,7 [47,82; 76,95]	70,27 [64,12; 72,4]
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови, мккат/л	6,18 [4,97; 6,47]	4,95 [4,00; 5,28]
Лактатдегидрогеназа в гомогенате печени, мкМ НАДН/г белка	75,3 [70,0; 77,70]	78,10 [71,0; 100,40]
Сукцинатдегидрогеназа в гомогенате печени, мкг формазана/г белка	23,10 [22,8; 26,0]	30,50 [27,3; 34,2]**
Общие липиды в сыворотке крови, г/л	5,0 [4,5; 6,0]	6,0 [5,25; 6,70]
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	0,51 [0,46; 0,57]	0,55 [0,46; 0,59]
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	1,20 [1,10; 1,30]	1,50 [1,10; 1,70]
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа в гемолизатах крови, мкМ НАДФН/мин г Нв	85,20 [74,70; 96,00]	104,0 [91,30; 112,0]*
Глутатионредуктаза в гемолизатах крови, мкМоль/мин г Нв	1,7 [1,2; 1,7]	4,30 [3,1; 4,8]**
Глутатионтрансфераза в гемолизатах крови, мкМоль/мин г Нв	1,0 [0,80; 1,30]	0,90 [0,75; 1,00]
Супероксиддисмутаза в гемолизатах крови, мкг/мл	31,00 [25,00; 39,00]	28,0 [25,0; 31,0]
Свободные SH-группы в гемолизатах крови, мкМ SH/мл	97,10 [87,9; 102,60]	93,40 [84,3; 102,6]
Малоновый диальдегид в сыворотке крови, нмоль/мл	5,0 [2,5; 6,25]	5,0 [2,5; 7,50]
Битирозин в сыворотке крови, усл. ед.	0,62 [0,49; 0,91]	0,67 [0,59; 0,86]
Триптофан в сыворотке крови, усл. ед.	24,73 [22,43; 25,84]	23,43 [22,32; 27,74]

Примечание: \* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия статистически значимы относительно контроля,  $p < 0,01$ .

Результаты исследования показали, что в печени крыс наблюдалась активация маркерного фермента цикла трикарбоновых кислот – сукцинатдегидрогеназы, активность которого увеличилась у подопытных животных на 32 %. Данные изменения говорят об интенсификации функционирования цикла Кребса, что, по-видимому, необходимо для энергизации клеточного дыхания и усиления поставок энергетических эквивалентов АТФ, НАДН для адаптации клеточного метаболизма в гепатоцитах.

При воздействии нефтепродуктов в течение 1 месяца отмечено статистически значимое увеличение активности ферментов, входящих в систему антиоксидантной защиты организма, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы – на 22,07 % и глутатионредуктазы – в 2,5 раза в гемолизатах крови. Рост активности фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы связан с необходимостью образования большего количества НАДФН, требуемого для восстановления окисленного глутатиона в реакции, катализируемой глутати-

онредуктазой. При этом изменения других показателей АОС у животных опытной группы (активность супероксиддисмутазы и глутатион-трансферазы, уровень свободных SH-групп в гемолизатах крови) не отмечено. Содержание малонового диальдегида, битирозина и триптофана не отличалось от показателей контрольной группы.

#### Выводы:

1. В результате исследований установлено, что повторное внутрижелудочное введение нефтепродуктов в различных дозах в течение месяца не приводит к появлению выраженных симптомов интоксикации и гибели животных, что свидетельствует об отсутствии у них способности к кумуляции на уровне проявления смертельных эффектов. Коэффициент кумуляции составил  $>5,1$ . По степени выраженности кумулятивного эффекта нефтепродукты классифицируются как обладающие слабой кумулятивной активностью (четвертая группа кумулятивности) [4]. Длительное поступление нефтепродуктов оказывало определенное влияние на функции мочевыделительной системы, которое проявилось в увеличении ОКМ почек, разнонаправленным в зависимости от дозы изменением содержания в моче общего белка, мочевины, креатинина и хлоридов. Отмечено негативное влияние на печень, о чем свидетельствует увеличение ОКМ печени и уровня общего билирубина в сыворотке крови. Повторное поступление нефтепродуктов повлияло на липидный обмен – снижение содержания в сыворотке крови триглицеридов и холесте-

на и морфологический состав крови – увеличение уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и среднего объема тромбоцита. При поступлении нефтепродуктов развивались изменения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система защиты организма», проявляющиеся накоплением в крови малонового диальдегида и свободных SH-групп в гемолизатах крови, а также увеличением активности ферментов супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы.

2. Нефтепродукты в условиях длительного эпикутанного воздействия на 2/3 поверхности хвостов белых крыс не вызывали клинических симптомов интоксикации, развития эритемы и отека, а также гибели животных. При трансдермальном пути поступления наблюдалось общетоксическое действие на организм, которое проявилось в снижении массы тела подопытных животных. Отмечено негативное воздействие на функциональное состояние мочевыделительной (увеличение содержания мочевины в моче и креатинина в сыворотке, снижении клиренса креатинина) и гепатобилиарной систем (увеличение ОКМ печени). Наблюдалась активация сукцинатдегидрогеназы в гомогенатах печени, что свидетельствует об усилении процессов энергетического обмена в митохондриях клеток. При трансдермальном поступлении нефтепродуктов отмечена активация системы антиоксидантной защиты организма (увеличение активности глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и глутатионредуктазы в гемолизатах крови).

#### Список литературы

1. Каган Ю.С. Кумуляция, критерии и методы ее оценки, прогнозирование хронической интоксикации // Принципы и методы установления предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе производственных помещений. – М.: Медицина, 1970. – С. 49–65.
2. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.
3. Технический кодекс установившейся практики ТКП 125-2008 902040 «Надлежащая лабораторная практика». – Минск: МЗ РБ, 2008. – 35 с.
4. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 / Л.В. Половинкин, В.В. Шевляков, Е.С. Юркевич и др. – Минск, 2004. – 43 с.
5. Acute health effects of the Hebei oil spill on the residents of Taean, Korea / C.P. Lee [et al.] // Journal of Preventive Medicine and Public Health. – 2010. – Vol. 43 (2). – P. 166–173 [Электронный ресурс]. – URL: <http://jpmph.org/search.php?where=aview&id=10.3961/jpmph.2010.43.2.166&code=0056JPMPH&vmode=FULL>. (дата обращения: 29.04.2014).
6. Acute health effects of the Sea Empress oil spill / R.A. Lyons [et al.] // Journal of Epidemiology and Community Health. – 1999. – Vol. 53 (5). – P. 306–310 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1756874/pdf/v053p00306.pdf>. (дата обращения: 29.04.2014).

## References

1. Kagan Ju.S. Kumuljacija, kriterii i metody ee ocenki, prognoziro-vanie hronicheskoj intoksikacii [Cumulation, criteria and methods of its assessment, forecasting of chronic intoxication]. *Principy i metody usta-novlenija predel'no dopustimyh koncentracij vrednyh veshhestv v vozduhe proizvodstvennyh pomeshhenij*, Moscow: Medicina, 1970, pp. 49–65.
2. Metody opredelenija toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshhestv (toksikometrija) [Methods for determining the toxicity and hazard of chemical substances (toxicometry)]. pod red. I.V. Sanockogo, Moscow: Medicina, 1970, 343 p.
3. Tehnicheskij kodeks ustanovivshejsja praktiki TKP 125-2008 902040) «Nadlezhashhaja laboratornaja praktika» [Technical code of common practice (TKP 125-2008 902040) “Good laboratory practice”]. Minsk: MZ RB, 2008, 35 p.
4. Trebovanija k postanovke jeksperimental'nyh issledovanij dlja per-vichnoj toksikologicheskoj ocenki i gigenicheskoj reglamentacii veshhestv: Instrukcija 1.1.11-12-35-2004 [Requirements to the arrangement of experimental studies for the primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: Instructions 1.1.11-12-35-2004]. L.V. Polovinkin, V.V. Shevljakov, E.S. Jur-kevich i dr. Minsk, 2004, 43 p.
5. Acute health effects of the Hebei oil spill on the residents of Taean, Korea. S.R. Lee [et al.]. *Jornal of Preventive Medicine and Public Health*, 2010, vol. 43 (2), pp. 166–173. Available at: <http://jpmph.org/search.php?where=aview&id=10.3961/jpmph.2010.43.2.166&code=0056JPMPH&vmode=FULL>.
6. Acute health effects of the Sea Empress oil spill. R.A. Lyons [et al.]. *Jornal of Epidemioljgy and Community Health*, 1999, vol. 53 (5), pp. 306–310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1756874/pdf/v053p00306.pdf>.

## TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PETROLEUM PRODUCTS REPEATED EXPOSURE

**V.M. Rubin, I.I. Il'yukova**

RUE "Scientific practical centre of hygiene", Minsk, the Republic of Belarus,  
the Republic of Belarus, Minsk, 8, Academicheskaya St., 220012

---

*Abstract. The ability of petroleum products to initiate cumulative effects was assessed in experimental intragastric admission to male albino rats for one month. The analysis of skin-resorptive effects was performed using "test-tube" method on the skin of rats' tails. It has been established that petroleum products can penetrate the intact skin and, with repeated admission, cause a general toxic effect. There were reductions bodyweights, the negative effect on the function of the kidneys and liver, changes of hematological parameters, as well as activation of the antioksidatnoy system. Repeated intragastric administration does not lead to the death of the animals testifying to the lack of accumulation capacity for petroleum products at the level of functional mortal effects, the cumulation coefficient being > 5.1. Negative impact on urinary function and hepatobiliary system, changes in hematological parameters and activation of the «lipid peroxidation – antioksidant defense» were observed.*

**Key words:** petroleum products, subacute toxicity, skin-resorptive effect.

---

© Rubin V.M., Il'yukova I.I., 2015

**Rubin Viktoria Mikhailovna** – post-graduate student (e-mail: V.M.Rubin@mail.ru; tel. +375 29 702 60 85).

**Il'yukova Irina Ivanovna** – candidate of medical science; head of preventive and environmental toxicology laboratory (e-mail: toxlab@mail.ru; tel. 8 (017) 292-60-27).