
© Шафран Л.М., Третьякова Е.В., Нехорошкова Ю.В., Третьяков А.М.

УДК: 616.8 : 678.7

Шафран Л.М., Третьякова Е.В., Нехорошкова Ю.В., Третьяков А.М.

ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины (ул. Канатная, 92, г.Одесса, Украина, 65039)

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ В ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Резюме. Исследовано влияние пластификатора дибутилфталата (ДБФ) и антипирена гексабромциклододекана (ГБЦД), а также их комбинации на поведенческие реакции лабораторных животных (белых крыс) в хроническом эксперименте. Для оценки функционального состояния нервной системы использовали тесты "Крестообразный лабиринт" и "Открытое поле". Выявлены статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения в моторной, эмоциональной и когнитивной сфере животных при изолированном и комбинированном действии исследованных компонентов полимерных материалов. Наибольшую токсичность уже на начальных этапах эксперимента (4 неделя) проявлял ДБФ. При комбинированном действии выявленные изменения были более выражены на поздних сроках эксперимента. Наблюдаемые эффекты в эмоциональной сфере развивались по типу суммации, а в когнитивной сфере - потенцирования. Это, вероятно, отражает проявление зависимости время-эффект, связанное с развитием отдаленных последствий, в которых доминирующая роль принадлежит эндокринному дизраптору ГБЦД. Таким образом, следует сделать вывод об информативности поведенческих паттернов токсичности при токсиколого-гигиенической оценке и регламентации новых полимеров и их компонентов.

Ключевые слова: дибутилфталат, гексабромциклододекан, комбинированное действие, полимерные материалы, нейротоксичность.

Введение

Современными исследованиями показано, что полимерные материалы (ПМ) вносят существенный вклад

в формирование условий труда, оказывают влияние на жизнедеятельность и здоровье населения [Дока-

шенко та ін., 2012]. Они представляют сложные макромолекулярные комплексы, в которые входят синтетические смолы и широкий ассортимент вспомогательных веществ, придающих изделиям необходимые эксплуатационные свойства [Пахаренко и др., 2006]. За последние годы существенно изменились состав и соотношение низкомолекулярных химических веществ, мигрирующих из полимеров и изделий в контактирующие среды на протяжении всего периода эксплуатации [Шафран та ін., 2012]. К числу наиболее универсальных летучих и "выпотевающих" на поверхность ПМ компонентов относятся пластификаторы (наиболее часто - эфиры фталевой кислоты), а также антипирены, применяемые для снижения горючести соответствующих материалов. Последнее особенно важно в связи с ростом пожароопасности в строительстве, на транспорте и коммунальных объектах [Нац. доповідь ... , 2014]. В состав полимерных композиций антипирены (чаще всего, полибромированные дифенилэфиры) вводят в значительных количествах - до 25% от общей массы полимера [Пахаренко и др., 2006]. Однако, они структурно слабо связаны с молекулами полимера и способны мигрировать на поверхность материала, в воздух помещений, где накапливаются в виде витающей пыли [Fromme et al., 2013].

Фталевые пластификаторы (фталаты) способны вызывать функциональные и структурные изменения в центральной и периферической нервной системе [Zuo et al., 2014]. Броморганические соединения, поступающие в организм даже в низких дозах, оказывают влияние на синтез тиреоидных и стероидных гормонов (эндокринные дизрапторы), а также обуславливают развитие нейротоксических эффектов [Dingemans et al., 2011]. Последние проявляются в нарушении нейрофизиологических процессов: от изменений проводимости в периферических нервах, синапсах, аксонах нейронов до сложных дисфункций высшей нервной деятельности (ВНД), интегративных когнитивных и эмоционально-поведенческих реакций [Буреш и др., 1991].

В настоящее время, в связи с выявленным риском данных компонентов для психосоматического здоровья человека, делаются многочисленные попытки их замены. Однако альтернативные варианты разработаны недостаточно, а предлагаемые субституты являются малоэффективными в плане снижения опасности при сохранении необходимых технологических и эксплуатационных свойств. Поэтому степень риска контакта населения с данными веществами остается высокой и реальной, а их комбинированное действие изучено недостаточно. Все вышеизложенное определило выбор направления и цель исследования, которая состояла в изучении влияния широко применяемых пластификатора дибутилфталата (ДБФ) и антипирена гексабромциклододекана (ГБЦД), а также их комбинации на поведенческие реакции лабораторных животных в хроническом эксперименте.

Материалы и методы

Работа выполнена на белых беспородных крысах-самках массой 200-220 г с учетом более высокой гендерной чувствительности к экспозиции ксенобиотиками. Животные находились на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде и еде. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с национальными требованиями биоэтики, которые согласуются с положениями European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986 г.) [Резников, 2003].

На этапе подготовки эксперимента по оценке воздействия химических веществ на ЦНС были учтены индивидуально-типологические особенности поведения животных и сформированы группы не только по показателю массы тела, но и по типам высшей нервной деятельности (ВНД) [Метод. реком. ..., 1980]. Животные были разделены на 4 группы (по 8 особей в каждой): 1-й группе вводили внутривентриально (в/б) ДБФ в дозе 1/10 от DL50 (50,0 мг/кг) 1 раз в неделю на протяжении 12 недель плюс 4 недели восстановительного периода (ВП); 2-й группе - в/б ГБЦД в дозе 1/10 от DL50 (500,0 мг/кг); 3 - смесь ДБФ и ГБЦД в аналогичных дозах, 4 группа (интактные) служила контролем. Животных обследовали до начала эксперимента ("фоновые показатели"), в динамике эксперимента (на 4, 8, 12 нед) и после окончания восстановительного периода (на 16 нед).

При подготовке препаратов к введению ДБФ растворяли в 1 мл физиологического раствора. ГБЦД, который практически не растворим в воде, суспендировали в 1 мл физиологического раствора с добавлением препарата "Твин-80". Контрольным животным в/б вводили физиологический раствор.

Для оценки поведенческих реакций животных, характеризующих функциональное состояние нервной системы, последовательно (по возрастанию эффекта стрессированности) использовали тесты "Крестообразный лабиринт" (КЛ) и "Открытое поле" (ОП). Эти методики являются чувствительным инструментом для исследования широкого спектра паттернов поведения крыс на действие химических факторов [Методы комплексной оценки ... , 2011]. Животное помещали в центральный отсек лабиринта (или в центр поля) и регистрировали последовательность и временные характеристики его переходов из одного рукава в другой (или пересечения квадратов - ГА, вставание на задние лапы - ВА). Тест "Крестообразный лабиринт" проводили в течение 15 мин, "Открытое поле" - 3 мин. Исследовали показатели поведения, отражающие ориентировочно-исследовательскую активность, моторные, когнитивные, эмоциональные реакции на химическое воздействие (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проведена методами вариационного анализа [Антомонов, 2006]. Для расчетов использовали стандартный пакет программ

Таблица 1. Характеристика исследованных показателей спонтанного поведения животных.

№ п/п	Компоненты поведения, тип	Характеристика показателя
<i>Общая моторика, ориентировочно-исследовательская активность</i>		
1.	Число патрулирований в тесте КЛ	Характеризует моторику и эффективность исследовательской деятельности
2.	Общее число визитов в тупики в тесте КЛ	Отражает уровень двигательной активности животного, а также характеризуют интенсивность обследования ими новой среды
3-4.	Горизонтальная и вертикальная активность, соотношение ГА/ВА в тесте ОП	Характеризует уровень двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животного, соотношение - уровень тревожности
5.	Заглядывание в норки в тесте ОП	Отражает уровень исследовательской (ориентировочной) активности
<i>Эмоциональный компонент</i>		
6.	Число возвратов в тупики в тесте КЛ	Рассматривается как показатель ошибок краткосрочной памяти.
7.	Латентный период поведенческих реакций в тесте КЛ	Является показателем превалирования процессов возбуждения либо торможения в ЦНС, скорости принятия решения; также активности, обусловленной тревогой животного в новой обстановке
8.	Грумминг в тесте ОП	Усиление грумминга наблюдается у грызунов при помещении в новую или стрессогенную ситуацию, отражает уровень эмоциональной напряженности, страха или тревожности
9.	Дефекация в тесте ОП	Позволяет оценить вегетативный статус, считается индексом эмоциональности крыс
<i>Когнитивный компонент</i>		
10.	Время первого патрулирования в тесте КЛ	Отражает способность к пространственной ориентации и элементарной рассудочной деятельности: чем более эффективна пространственная ориентация, тем меньше число визитов и время, затраченное на первый обход, и больше общее число обходов
11.	Число диаметральных переходов в тесте КЛ	Показатель степени нарушения навигационного научения и пространственной памяти
12.-14.	Число правых и левых поворотов, индекс асимметрии (ИА)* в тесте КЛ	Отражает степень асимметрии локомоции и демонстрирует связь с силой нервных процессов в различных полушариях головного мозга
15.	Стереотипия (по три захода в каждый тупик) в тесте КЛ	Характеризует obsessions (двигательные навязчивости), аутоstimуляционные и регрессивные формы поведения

Примечание: */ - ИА = число поворотов направо / (число поворотов направо + число поворотов налево) x 100%.

Microsoft® Office Excel 2003 (лиц. №74017-640-0000106-57490).

Экспериментальные исследования выполнены на базе отдела гигиены и токсикологии ГП УНИИ медицины транспорта (г.Одесса).

Результаты. Обсуждение

Исследования показали, что под воздействием токсикантов и их комбинации в динамике эксперимента существенно изменялись практически все виды поведенческой активности у обследованных животных, характеризующие моторику, ориентировочно-исследовательскую активность, показатели эмоциональных реакций и когнитивной сферы. При действии ДБФ в тесте "Крестообразный лабиринт" выявлено изменение более 80,0%, при действии ГБЦД - 70,0%, а при комбинированном действии (ДБФ+ГБЦД) - 50,0% всех исследованных паттернов, характеризующих проявление нейротоксических эффектов.

Наиболее ранние изменения выявлены в моторике животных по показателям "общее число визитов в тупики" и "число патрулирований". При изолированном действии ДБФ уже со 2-й нед прослеживалось сниже-

ние числа визитов в тупики (рис. 1), хотя и в виде тенденции (на 9,9%). Этот показатель монотонно прогрессировал до конца эксперимента (снижение на 70,2% по отношению к фоновым показателям, ($p \leq 0,01$)) и полностью не восстанавливался даже после 4-х недель ВП (снижение на 56,7%, ($p \leq 0,05$)).

В группах, экспонированных ГБЦД и ДБФ+ГБЦД, а также в контроле на 2 неделе эксперимента прослеживалась достоверная активация показателей общей моторики - на 40,8% и 65,5%, в контроле - на 25,2% ($p \leq 0,05$). Данная направленность может быть связана с повышением исследовательской активности (превалирование процессов возбуждения над процессами торможения), и расценивается как адаптивная реакция организма в ответ на новую среду обитания.

Снижение моторики в группе, экспонированной ГБЦД, в отличие от животных 1 группы, были выявлены в более поздние сроки - на 4-12 неделе, носили менее выраженный характер (36,1-42,1%, ($p \leq 0,05$)) и полностью восстанавливались на 16 нед. Снижение двигательной активности у животных при комбинированном действии по показателю "общее число визитов в тупики" наблюдалось начиная с 4-й нед. опыта

Таблица 2. Результаты исследования поведенческих реакций белых крыс в тесте "Открытое поле".

Показатели	Сроки экспозиции	Группы животных, результаты за 3 мин.			
		ДБФ	ГБЦД	ДБФ+ГБЦД	Контроль
Горизонтальная активность	До экспозиции	33,6±3,7	29,3±2,4	27,3±2,3	31,4±2,8
	2 нед	30,6±3,5	34,0±2,7	30,3±2,5	36,3±3,6
	4 нед	28,2±3,3*	33,2±2,9	33,2±2,4*	38,4±3,8
	8 нед	22,9±2,2*	26,5±2,5	22,5±2,3	32,5±3,3
	12 нед	21,1±2,0**	22,1±1,1*	20,1±2,1*	30,1±3,2
	16 нед	23,8±2,1*	26,5±2,3	24,8±2,2	29,6±2,8
Вертикальная активность	До экспозиции	18,2±1,9	16,9±1,5	17,0±1,6	17,6±1,5
	2 нед	17,3±1,8	19,4±1,9	18,4±1,9	16,0±1,4
	4 нед	16,1±1,6	18,9±1,7	17,9±1,8	18,7±1,9
	8 нед	14,5±1,3	14,5±1,5	16,5±1,5	15,6±1,6
	12 нед	9,4±0,8**	12,4±1,1*	12,9±0,9*	16,9±1,5
	16 нед	13,6±1,6*	14,9±1,2	15,9±1,4	15,9±1,4
Норковый рефлекс	До экспозиции	3,5±0,29	3,0±0,24	3,4±0,27	3,8±0,29
	2 нед	3,0±0,28	3,2±0,26	3,2±0,25	3,2±0,27
	4 нед	2,4±0,22**	3,8±0,27	3,8±0,34	3,4±0,31
	8 нед	2,0±0,19***	3,0±0,25	2,0±0,22**	3,7±0,32
	12 нед	1,7±0,14***	2,2±0,22*	1,3±0,11***	3,5±0,30
	16 нед	2,6±0,22*	2,8±0,24	2,9±0,25	3,1±0,26
Грумминг	До экспозиции	3,8±0,39	4,4±0,42	4,0±0,37	3,6±0,25
	2 нед	5,2±0,46*	5,0±0,46	4,6±0,40	3,8±0,27
	4 нед	5,6±0,55*	5,3±0,48*	6,3±0,59**	4,3±0,42
	8 нед	3,0±0,24	6,5±0,61**	7,5±0,76***	3,6±0,34
	12 нед	2,5±0,22*	5,1±0,44*	8,1±0,82*	3,2±0,26
	16 нед	3,0±0,24	4,9±0,41	7,1±0,73	3,0±0,24
Дефекация	До экспозиции	3,4±0,28	3,8±0,28	3,5±0,28	3,6±0,26
	2 нед	5,4±0,52**	5,2±0,44*	4,2±0,44	4,2±0,42
	4 нед	8,9±0,91***	6,9±0,59***	5,5±0,59**	3,8±0,29
	8 нед	5,6±0,50**	5,7±0,46**	7,7±0,74***	3,6±0,33
	12 нед	6,3±0,66**	4,1±0,40	8,1±0,80***	3,8±0,35
	16 нед	5,1±0,46**	3,9±0,38	5,8±0,55**	3,4±0,27

Примечание: достоверность отличий * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

и сохранялось на протяжении всего эксперимента. Изменения имели такую же выраженность и направленность, как и при изолированном действии ГБЦД.

Изменение моторики по показателю "число патрулирований" в 1 группе животных имело такую же направленность и выраженность, как и по критерию "общее число визитов в тупики". Однако, во 2 и 3 группах достоверное снижение прослеживалось в более по-

здние сроки - на 8-12 нед. При этом изменения в 3-й группе имели такую же выраженность, как при действии ДБФ.

Динамика изменений в эмоциональной сфере может быть прослежена по показателю "латентный период" (рис. 2), отражающей степень тревожности животного в новой обстановке, с одной стороны, и скорости принятия решения, с другой. В группах животных, экспонированных ДБФ и ДБФ+ГБЦД на 2-4 нед имело место снижение показателя на 44,4 и 48,5%, ($p < 0,05$), тогда как при действии ГБЦД (животные 2-й группы) и контроле наблюдалось недостоверное увеличение данного показателя. В более поздние сроки (8-12 нед.) развитие процессов торможения (увеличение показателя на 44,5 и 66,6%, ($p < 0,05$)) наблюдается при изолированном действии ксенобиотиков, тогда как при совместном - эффект менее выражен (проявляется антагонизм).

Изменения в когнитивной сфере касаются, прежде всего, формирования оперативной системы целенаправленных перемещений у обследуемого животного. Нарушения этого процесса происходят на фоне снижения двигательной активности у животных 1 группы, начиная уже со 2 нед. эксперимента. Хотя доминирует снижение количества, как левых, так и правых поворотов (в 2-20 раз), особенно информативным является повышение индекса асимметрии - с 0,37 до 0,63. Во 2-й и 3-й группах данные изменения проявлялись в более поздние сроки (8-12 нед.) и были менее выраженными. Колебания этого показателя, вероятно, связаны с изменением силы нервных процессов в коре головного мозга, различно проявляемой в правом и левом полушарии. В конце восстановительного периода, на 16 нед опыта, наиболее стойкие изменения, отличные от контрольных и показателей начала эксперимента, сохранялись в 1 и 3 группах. Изменение поведенческой асимметрии у животных подопытных групп может быть связано как с прямой нейротоксичностью исследованных ксенобиотиков, так и опосредованно, за счет нарушения гормонального статуса, что также характерно для ДБФ и ГБЦД.

Пространственная ориентация у экспонированных животных, характеризовалась большей устойчивостью к химической нагрузке. В частности, по показателю "время 1-го патрулирования" выявлена фазовая динамика изменений. На первых этапах эксперимента (2-4 нед.) в 1-3 группах отмечено достоверное снижение времени, затраченного на первый обход "крестообразного

лабиринта" что свидетельствует о высокой эффективности пространственной ориентации животных (рис. 3). Однако, на 8-12 нед в группе, экспонированной ДБФ+ГБЦД, четко прослеживается увеличение данного показателя (на 55,9%, $p \leq 0,05$), и не отмечено стабилизации до окончания восстановительного периода.

В остальных группах и контроле на 12-16 нед показатели достоверно не отличались от фоновых и контрольных. Выявленный эффект может объясняться также результатом суммирования (8 нед.), а далее (12 нед.) и потенцирующего действия исследованных компонентов в отношении различных структур ЦНС (в частности, нейронов больших полушарий головного мозга).

Существенных различий в контрольной и опытных группах по количеству возвратов в тупики, которые рассматриваются как ошибки кратковременной памяти, не обнаружено, он изменялся у животных на протяжении эксперимента в пределах от 0 до 2 за 15 мин. Не было выявлено также нарастания количества эпизодов спонтанных стереотипных движений (признак глубоких нейротоксических изменений).

Полученные данные были расширены при тестировании животных в установке "Открытое поле", которая позволяет оценивать изменения поведенческих паттернов в моделирующей стресс ситуации (перемещение животных из темной комнаты в центр площадки, освещенной лампой накаливания). При проведении второго теста были дополнены и уточнены изменения ориентировочно-исследовательской активности в динамике эксперимента (табл. 2). На 2-й неделе эксперимента в группе, экспонированной ДБФ, уже прослеживалась тенденция к снижению величины показателей ГА и ВА, наиболее четко проявившаяся к концу опыта (на 37,2 и 51,6%, соответственно ($p \leq 0,05$)). Соотношение ГА/ВА увеличивалось на 21,1%, что свидетельствует о большем снижении ВА нежели ГА и является маркером усиления состояния тревожности у животных.

В остальных группах (2 и 3) активация моторики на второй неделе сменялась в дальнейшем постепенным угнетением: горизонтальной составляющей на 24,6 и 26,4%, соответственно ($p \leq 0,05$), и вертикальной - 26,6 и 24,1%, ($p \leq 0,05$) к концу эксперимента. Однако, по сравнению с 1 группой, эти изменения были менее выражены.

Однонаправленными также были изменения ориентировочной активности (норковый рефлекс (НР)) у подопытных животных. Наиболее раннее его снижение отмечено в первой группе и прогрессировало до конца эксперимента (до 51,4% на 12 нед.). Во 2 и 3 группах изменения носили более запоздалый характер. Однако, на 12 нед они были наиболее выражены в 3 группе (снижение на 61,8%, ($p \leq 0,01$)).

Тревожно-эмоциональные проявления беспокой-

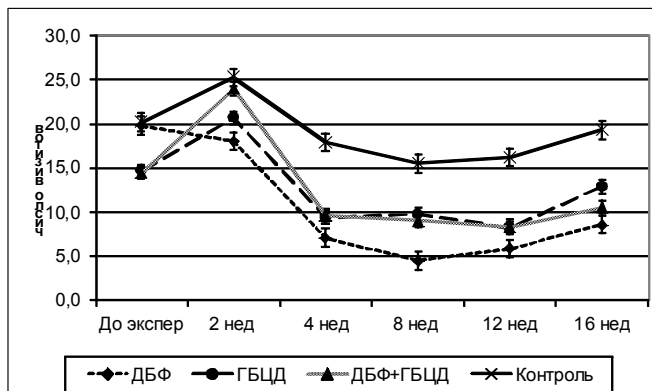


Рис. 1. Динамика общего числа визитов в тупики у лабораторных животных.

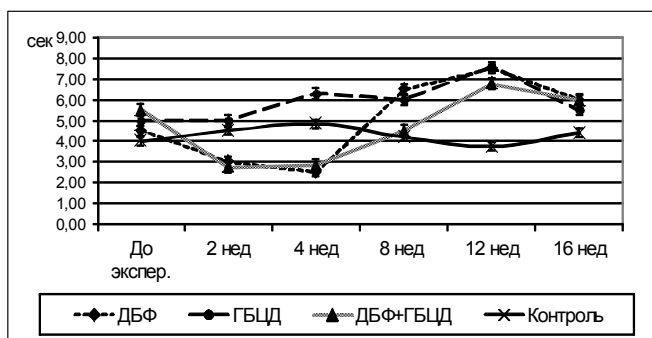


Рис. 2. Динамика латентного периода у лабораторных животных.

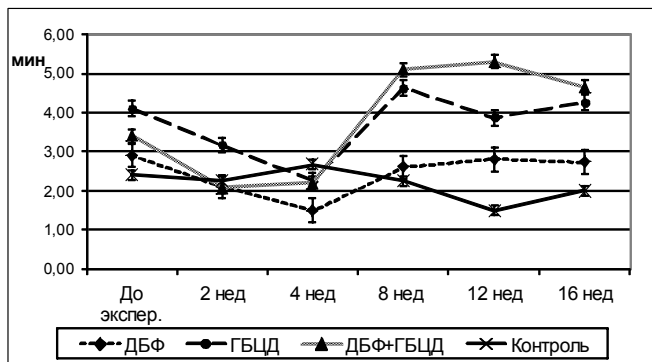


Рис. 3. Динамика времени полного обхода лабиринта у лабораторных животных.

ства на ранних стадиях эксперимента выявлены в 1 группе животных (экспозиция ДБФ), а к концу эксперимента - в группе, экспонированной ДБФ+ГБЦД. Они проявлялись в увеличении числа актов груминга и дефекации более чем в 2 раза, ($p \leq 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующем возрастании проявлений нейрофизиологических нарушений при воздействии изучаемых ксенобиотиков и их комбинации. Следует полагать, что экспозиционные дозы ДБФ и ГБЦД при повторных еженедельных введениях явились достаточными для появления признаков кумулятивных эффектов, следствием чего оказались в разной степени и времени выраженные

нарушения ЦНС у животных при их изолированном и совместном действии.

Изменения различных паттернов были неодинаково выраженными при комбинированном действии исследованных компонентов полимерных материалов. На начальных этапах эксперимента прослеживалось независимое действие с доминированием эффектов ДБФ (особенно по показателям моторных реакций, центры иннервации которых находятся во всех отделах головного и спинного мозга). На более поздних сроках эксперимента для комбинации ДБФ+ГБЦД выявлены эффекты суммации (в эмоциональной сфере), и потенцирования (по показателям, характеризующим когнитивную сферу). Это, вероятно, отражает проявление зависимости время-эффект, связанное с развитием не токсических, а отделенных последствий, где доминирующая роль уже принадлежит ГБЦД. Указанная позиция в отношении бромсодержащих антипиренов нами была исследована и изложена ранее при обосновании ПДК и ОБУВ химических веществ данной группы [Шафран и др., 2013].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Входящие в состав полимерных материалов пластификаторы, антипирены и другие технологические добавки, в силу лабильности межмолекулярных связей, могут мигрировать на границу раздела фаз и вызывать химическое загрязнение контактирующих сред (воздуха, воды, пищевых продуктов), что обуславливает необходимость проведения их комплексной токсиколого-гигиенической оценки в ходе предупредительного и текущего санэпиднадзора. К числу таких соединений, обладающих в разной степени выраженным нейротоксическим действием, относятся, прежде всего, эфиры фталевой кислоты (пластификаторы) и полибромэфиры (антипирены), многие аспекты токсико-

когенеза которых недостаточно изучены, в том числе и в связи с методическими трудностями.

2. Проведенные комплексные исследования показали, что достаточно чувствительными и информативными методами оценки нейротоксичности являются поведенческие реакции экспериментальных животных, изменения которых позволяют выявить ранние нарушения моторной, эмоциональной, когнитивной сфер ВНД у экспонированных особей (белые крысы), а также интегральные проявления ориентировочно-исследовательской активности в динамике хронического эксперимента. Наиболее выраженной поведенческой токсичностью обладает дибутилфталат, который, начиная с ранних стадий эксперимента (4 нед.), вызывал прогрессивное снижение моторных реакций, а также наиболее выраженных к концу экспозиции (12 нед.) - более чем в 3,3 раза, ухудшение показателей эмоциональной сферы - более чем в 1,5 раза. Для гексабромциклододекана были характерны более поздние проявления токсических эффектов и меньшая их выраженность - угнетение моторной и эмоциональной активности в 1,8 и 1,5 раз, соответственно.

Комбинированное действие ДБФ и ГБЦД характеризовалось суммацией, а к концу эксперимента по ряду показателей (когнитивная сфера) - потенцированием эффектов. В частности, время первого патрулирования возросло в 1,6 раза на фоне стабилизации показателей при изолированном действии. Исследование поведенческих реакций экспонированных животных в тестах "Крестообразный лабиринт" и "Открытое поле" является чувствительным инструментом при токсиколого-гигиенической оценке и чрезвычайно перспективным методическим подходом, исходя из точки зрения их использования в дальнейшем в ходе проведения регламентации новых полимеров и входящих в их состав химических соединений.

Список літератури

- Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных /М.Ю.Антомонов.- К., 2006.- 558с.
- Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: пер. с англ. /Я.Буреш, О.Бурешова, Дж. П.Хьюстон.- М.: Высшая школа, 1991.- 399с.
- Докашенко Д.А. Вплив полімерних матеріалів на забруднення повітря в житлових та громадських приміщеннях /Д.А.Докашенко, Ю.І.Коренева, Ю.Н.-Сіліна //Матер. XV з'їзду гігієністів України "Гігієнічна наука та практика: сучасні реалії", 20-21 вересня 2012 р.- Львів, ЛНМУ.- 2012.- С.232.
- Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. МР № 2166-80, К., 1980.- 15с.
- Методы комплексной оценки поведения лабораторных крыс. Методические рекомендации.- Ангарск, 2011.- 45с.
- Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О.Г.Резніков //Ендокринологія.- 2003.- Т.8, №1.- С.142-145.
- Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні у 2014 році.- С.23-38.- Реж. доступу: http://www.mns.gov.ua/files/prognoz/report/2014/ND_2014.pdf
- Пахаренко В.А. Переработка полимерных композиционных материалов /В.А. Пахаренко, Р.А.Яковлева, А.В.-Пахаренко.- К.: Изд. Воля, 2006 г.- 550 с.
- Шафран Л.М. Новітні розробки в галузі гігієни і токсикології полімерних та синтетичних матеріалів транспортного призначення /Л.М.Шафран, Д.П.Тимошина, Л. В. Басалаева // Акт. пробл. транспортної медицини.- 2012.- №4 (30).- С.9-17.
- До проблеми токсикологічної та екологічної оцінки бромвміщуючих антипиренів /Л.М.Шафран, В.Ф.Бабій, О.В.Третьякова [та ін.] /Акт. пробл. транспортної мед.- 2013.- №2.- С.38-49.
- Dingemans M.M. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hexabromohydroxylated diphenyl ethers on the (developing) nervous system /M.M.Dingemans, M.Van den Berg, R.H.Westerink //Environ. Health Perspect.- 2011.- Vol.119.- Iss. 7.- P.900-907.
- Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs),

hexabromocyclododecane (HBCD) and "novel" brominated flame retardants in house dust in Germany /H.Fromme, B.Hilger, E.Kopp [et al.] //

Environment Intern.- 2013.- Vol.64, №1. - P. 1-68.
Zuo H.X. Di-(n-butyl)-phthalate-induced Oxidative Stress and Depression-like

Behavior in Mice with or without Ovalbumin Immunization /H.X.Zuo, J.Q.Li, B.Han //Biomed. Environ. Sci.- 2014.- Vol.27, №4.- P.268-280.

Шафран Л.М., Третьякова О.В., Нехорошкова Ю.В., Третьяков О.М.
ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЯК БІОМАРКЕРИ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ У ГІГІЄНИЧНІЙ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ

Резюме. Досліджено вплив пластифікатору дибутилфталату (ДБФ) і антипірену гексабромциклододекану (ГБЦД), а також їх комбінації на поведінкові реакції лабораторних тварин (білих щурів) в хронічному експерименті. Для оцінки функціонального стану нервової системи застосовували тести "Хрестоподібний лабіринт" і "Відкрите поле". Виявлено статистично достовірні ($p < 0,05$) зміни в моторній, емоційній і когнітивній сфері тварин при ізольованій та комбінованій дії досліджених компонентів полімерних матеріалів. Найбільшу токсичність вже на початкових етапах експерименту (4 тижні) виявляв ДБФ. При комбінованій дії виявлені зміни були більш виражені на останніх термінах експерименту. Емоційні зміни розвивалися за механізмом суматції, а когнітивні - потенціювання. Це, ймовірно, відображає прояв залежності час-ефект, пов'язаний з розвитком віддалених наслідків, в яких домінуюча роль належить ендокринному дізраптору ГБЦД. Зроблено висновок про інформативність поведінкових патернів токсичності в ході токсиколого-гігієнічної оцінки та регламентації нових полімерів та їх хімічних компонентів.

Ключові слова: дибутилфталат, гексабромциклододекан, комбінована дія, полімерні матеріали, нейротоксичність.

Shafran L.M., Tretyakova E.V., Nehoroshkova Y.V., Tretyakov A.M.
BEHAVIORAL RESPONSES AS BIOMARKERS OF NEUROTOXICITY IN HYGIENIC STANDARDIZATION OF POLYMER MATERIALS

Summary. The effect of the plasticizer dibutyl phthalate (DBP), a flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) and their combination on behavioral reaction of laboratory animals (white rats) studied in the chronic experiment. To assess the functional state of the nervous system the tests "Cruciform labyrinth" and "Open field" are used. Statistically significant differences ($p < 0,05$) were found in the motor, emotional and cognitive activity changes in isolated and combined experiments of the investigated components of polymeric materials. The greatest toxicity at the early stages of the expositions' (4 weeks) showed DBP. The combined effects of the identified changes were more marked in the later stages of the experiment. The effects observed in the emotional sphere developed by the type of summation, and cognitive - potentiation. This probably reflects the expression of the time-based effects associated with the development of the delayed impact with dominant role belongs to the endocrine disruptor HBCD. It is concluded that the behavioral patterns of toxicity are informative and sensitive biomarkers in new polymers and their chemical components standardization.

Key words: dibutyl phthalate, hexabromocyclododecane, joint action, polymeric materials neurotoxicity.

Рецензент: д.биол.н., професор Пядло Э.М.

Статья поступила в редакцию 15.06.2015 г.

Шафран Леонид Моисеевич - д.мед.н, профессор, 1-й заместитель директора ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины; +38 067 486-29-31; shafranlm09@rambler.ru

Третьякова Елена Владимировна - к.биол.н, зав. отделом гигиены и токсикологии ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины; +38 066 117-17-60; helen.tre@rambler.ru

Нехорошкова Юлия Владиславовна - к.мед.н., с.н.с. отдела гигиены и токсикологии ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины; +38 067 712-79-93

Третьяков Александр Михайлович - н.с. отдела гигиены и токсикологии ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины; +38 066 115-10-53