

COMBINED ACTION OF SODIUM AND CADMIUM IN CONDITION OF SHARP SANITARY-TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

Kondratyuk V.A., Lotots'ka O.V., Flekey N.V.

КОМБІНОВАНА ДІЯ НАТРІЮ І КАДМІЮ В УМОВАХ ГОСТРОГО САНІТАРНО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ



**КОНДРАТЮК В.А.,
ЛОТОЦЬКА О.В.,
ФЛЕКЕЙ Н.В.**

Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

УДК 616-099-092.9

**КОМБИНИРОВАННОЕ
ДЕЙСТВИЕ НАТРИЯ
И КАДМИЯ В УСЛОВИЯХ
ОСТРОГО САНИТАРНО-
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО
ЭКСПЕРИМЕНТА**

**Кондратюк В.А.,
Лотоцкая О.В., Флекей Н.В.**

Натрий и кадмий обладают различной степенью токсичности и могут в различных концентрациях одновременно находиться в воде водоемов хозяйственно-питьевого водоснабжения, оказывая комбинированное действие на организм млекопитающих. Графическим методом Леве установлено, что натрий в дозе ЛД₅₀ оказывает потенцирующее влияние на токсичность кадмия в дозе ЛД₁₆ при пероральном поступлении в организм белых крыс.

**Ключевые слова:
натрий, кадмий, вода,
комбинированное
действие, белые крысы.**

Забруднення довкілля і проблема впливу шкідливих хімічних сполук на здоров'я людини залишаються у центрі уваги сучасної медичної науки [1-3]. Потужним потенційним джерелом надходження в організм ксенобіотиків, за даними ВООЗ, є вода. Практично захворювання кожного десятого мешканця планети, особливо дітей, пов'язані з вживанням недоброякісної води. Ця проблема є актуальною і в Україні. Наша держава мало забезпечена прісними водами, а ще гірший стан — з їхньою якістю. 75% об'єму питної води забирається із природних вододжерел, які часто забруднюються викидами комунального та сільського господарств, хімічної, металургійної та добувної промисловості [4, 5]. Практично вже не існує чистих поверхневих вод, які б відповідали вимогам стандартів на джерела питного водопостачання [6]. До числа значних забруднювачів води належать солі натрію і кадмію [7, 8].

Хоча натрій відіграє важливу роль у водно-сольовому обміні, регуляції нервово-м'язової діяльності, функції нирок в організмі людини, у надлишкових кількостях він може негативно впливати і на якість питної води, і на організм споживачів води. Натрію хлорид є сировиною для отримання гідроксиду, карбонату, сульфату натрію, хлору [9], його використовують при облединінні летовищ, доріг, тротуарів та інших місць з пожеввленим рухом транспорту і людей [10]. Це призводить до значного забруднення не тільки ґрунту, але й поверхневих, і підземних вод. З водою він може надходити в організм лю-

дини у надлишкових кількостях, хоча натрій є життєво необхідним мікроелементом.

Не менш поширеним у навколишньому середовищі є кадмій [9, 11]. У природі він зустрічається у цинкових та свинцевих рудах. У воді і ґрунті кількість його відповідно не перевищує 1 мкг/л та 1 мг/кг. Проте антропогенний внесок надходження Cd²⁺ в атмосферу перевищує потрапляння його природним шляхом більше ніж втричі. Кадмій широко використовують у сучасній промисловості: виробництві металокераміки, полімерів, люмінофорів для кольорових телевізорів і рентгенівських екранів, штучної шкіри, пігментів для скла, фарфору, гальванічних покриттів тощо. З промисловими стоками він часто попадає на очисні споруди і у відкриті водойми. Так, при дослідженні мулу у р. Лугань кількість кадмію у водній витяжці у 1470,0 разів перевищувала ГДК [12]. Разом з цим деякі автори відзначають, що зі збільшенням мінералізації води токсична дія кадмію посилюється [13, 14].

Об'єкти та методи дослідження. Враховуючи відсутність даних про дію кадмію на організм споживачів питної води з різними концентраціями натрію, ми поставили собі за мету вивчити закономірності дії їх комбінацій на організм при надходженні з природною водою, а також обґрунтувати рекомендації щодо допустимих концентрацій цих речовин у воді господарсько-питного використання. Для виявлення характеру комбінованої дії отрут ми використовували графічний метод Lowe у модифікації Н.В. Лазарева [15], а також дотримувалися методичних рекомендацій [16], викла-

© Кондратюк В.А., Лотоцька О.В., Флекей Н.В.
СТАТТЯ, 2010.

дених у літературі [17]. Досліди провадилися на 3-х серіях білих щурів, розподілених на 3 групи. У кожній групі було по 9 тварин, що дозволяє оцінити ефект від різних поєднань концентрацій.

Досліджували 9 поєднань різних концентрацій кадмію хлориду і натрію хлориду. Після визначення маси тіла кожного щура розраховували необхідну кількість речовини. Приготовані розчини вводили за допомогою металевого зонда у шлунок піддослідних тварин і відзначали ефект дії.

Розрахунок LD_{50} натрію і кадмію хлориду вели за катіоном. Середньосмертельною дозою іону натрію для білих щурів є 3000 мг/кг маси тіла. Якщо врахувати, що 58,44 мг натрію хлориду містить 23 мг іонів натрію, то для того, щоб було 3000,0 мг іонів натрію, необхідно взяти 7623,0 мг натрію хлориду. З урахуванням необхідної дози і розчинності натрію хлориду приготований розчин з вмістом натрію на рівні LD_{50} містився у 2 мл на 100 г маси тіла білих щурів, що вимагало дрібного введення.

Розчинність хлориду кадмію значно вища, ніж хлориду натрію, а токсичність кадмію значно більша, тому створити необхідну для введення концентрацію розчину було легше.

Результати та їх обговорення. Кількісну оцінку та виявлення типу комбінованої дії хімічних речовин провадили методом сумачії доз і сумачії ефектів.

Графічний метод оцінки комбінованої дії шляхом лінійної залежності ефекту від сумачії доз за допомогою ізоболічних діаграм є класичним [16, 17]. В основі його знаходиться альтернативна форма обліку ефектів. Якщо цей механізм різний, то враховується не ефект, а ступінь його вираженості, тоді на ізодинамічній діаграмі будується трьохмірна система координат або просторова голограма.

Графічний метод Lowe у модифікації Н.В. Лазарева, побудований на сумачії доз ксенобіотиків з встановленням лінійної залежності ефекту за допомогою ізоболічних діаграм, є класичним. Він передбачає альтернативну форму обліку

COMBINED ACTION OF SODIUM AND CADMIUM IN CONDITION OF SHARP SANITARY-TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

Kondratyuk V.A., Lotots'ka O.V., Flekey N.V.

Sodium and cadmium have the different degree of toxicness and can be in different concentrations in water of reservoirs of economic-drinkable water-supply, and cause combine action on the organism of mammals. By the graphic method of Leve was set, that sodium in the dose of LD_{50} cause increase toxicness of cadmium in the dose of LD_{16} at the peroral entering in organism of white rats.

Keywords: Sodium, cadmium, water, combined action, white rats.

ефектів, якщо прогнозується однотипний механізм взаємодії отрут. У тих випадках, коли цей механізм різний, то враховується не ефект, а ступінь його вираженості, тоді на ізодинамічній діаграмі будується трьохмірна система координат або просторова голограма. Б.М. Штабський та В.І. Федоренко [18] встановили, що кумулятивні властивості суміші можуть бути іншого ступеня вираженості, ніж кожного інгредієнта окремо. Антагонізм за токсичністю може бути замаскованим потенціюванням за ступенем кумуляції (або навпаки), що може вплинути на інтерпретацію результатів хронічних дослідів і обґрунтовані ГДК сумішей.

Дані, одержані у досліді, порівнюються за ефективністю комбінацій, що вивчаються з прогнозованою ефективністю, є ізоболою побудованої за принципом сумачії двох координат, враховуючи рівні частки

від ізодинамічних концентрацій або доз, які викликають ефект у разі дії кожної речовини окремо. Залежно від того, як пройде побудована ізоболо щодо лінії на діаграмі, можна судити, який ефект викликає сумачія речовин. Якщо нижче лінії сумачії — потенціювання, вище — антагонізм, коли співпадає — сумачія [17].

Для виявлення можливого адитивного ефекту використовували поєднання солей натрію (А) і кадмію (В) у таких комбінаціях: $LD_{50(A)} + LD_{50(B)}$, $LD_{16(A)} + LD_{84(B)}$ і $LD_{84(A)} + LD_{16(B)}$. В усіх комбінаціях ефект був летальним (табл. 1).

При вивченні можливого антагонізму (менше ніж адитивної дії) використовували поєднання солей натрію (А) і кадмію (В) у таких комбінаціях: $LD_{50(A)} - LD_{84(B)}$, $LD_{84(A)} - LD_{50(B)}$, $LD_{84(A)} - LD_{84(B)}$. Ефект в усіх групах також був летальним (табл. 2).

Таблиця 1
Результати вивчення адитивного ефекту (сумачії) натрію хлориду (А) і кадмію хлориду (В) на білих щурах

Група	Нумерація тварин	Маса тіла тварин	Кількість введеного розчину (мл)		Результат дослідів	Час загибелі, хв.
			А	В		
$LD_{50(A)} + LD_{50(B)}$						
1	1	220	4,4	2,2	загинула	40
	2	216	4,3	2,2	загинула	60
	3	222	4,4	2,2	загинула	60
$LD_{16(A)} + LD_{84(B)}$						
2	1	210	4,2	2,1	загинула	35
	2	220	4,4	2,2	загинула	40
	3	212	4,2	2,1	загинула	40
$LD_{84(A)} + LD_{16(B)}$						
3	1	214	7,7	2,1	загинула	45
	2	210	7,6	2,1	загинула	40
	3	213	7,6	2,1	загинула	60

ЛД₅₀ і ЛД₈₄ і знаходяться нижче ізодинамічної лінії, яка відображає ефект середньосмертельної величини (ЛД₅₀) обох речовин. У разі прояву антагонізму між обома компонентами комбінованої дії ізодинамічна діаграма має інший вигляд. Точки дії знаходилися би на ізодинамічній лінії або вище, вказуючи на зниження токсичного ефекту.

За даними досліду, у пунктах А і В показники середньоле- тальних величин кадмію хлори- ду і натрію хлориду, відзначені крапками, відповідають ЛД₁₆.

При вивченні можливого по- тенціювання (більше ніж ади- тивної дії) використовували по- єднання солей натрію (А) і кад- мію (В) у таких комбінаціях: ЛД_{16(А)} — ЛД_{16(В)}, ЛД_{50(А)} —

ЛД_{16(В)}, ЛД_{16(А)} — ЛД_{50(В)}. Ре- зультати досліду представлено у табл. 3. Усі тварини, яким вво- дили хлориди натрію і кадмію у співвідношенні ЛД_{16(А)} + ЛД_{16(В)} і ЛД_{16(А)} + ЛД_{50(В)}, вижили.

У другій групі загинули дві тварини при поєднанні хлориду натрію на рівні ЛД₅₀ і кадмію хлориду ЛД₁₆. Смерть настала за 24 і 60 годин після введення речовин. 100% летальність зареєстровано при різних поєд- наннях у двох групах. Крива проходить нижче лінії сумачії, і часткова летальність у другій групі свідчить про більш ніж адитивну дію (потенціювання).

Одержані результати свід- чать, що комбінація високото- ксичної речовини — кадмію хлориду, ЛД₅₀ якої становить 67,0 мг/ кг маси тіла у комбіна- ції з малотоксичною — натрієм хлоридом, ЛД₅₀ якого стано- вить 3000,0 мг/кг, проявляє значно вищі токсичні властиво- сті, що призводить до 100% ле- тальності.

За даними досліду, у пунктах А і В показники середньоле- тальних величин хлориду кад- мію і хлориду натрію, відзначені крапками, відповідають ЛД₁₆, ЛД₅₀ і ЛД₈₄ і знаходяться нижче ізодинамічної лінії, що відображає ефект середньо- смертельної величини (ЛД₅₀) обох речовин. У разі прояву ан- тагонізму між обома компонен- тами комбінованої дії ізодина- мічна діаграма має інший ви- гляд. Точки ефекту дії знаходи- лися би вище ізодинамічної лі- нії, вказуючи на зниження токсичного ефекту. У разі сумачії ефекту всі точки знахо- дитимуться на прямій лінії че- рез відсутність впливу однієї речовини на токсичність іншої, проявляючи лише ефект сумачії дії обох речовин.

Для оцінки ефекту комбіно- ваної дії побудовано узагаль- нюючу діаграму з нанесенням порогових точок для доз (рис.). За одиницю у масштабі діагра- ми прийнято порогові дії натрію і кадмію хлоридів. Відхилення від симетрії вказує на нерів- нозначність дії речовин. Відхи- лення точки від бісектриси ко- ординатного кута вказує на провідну дію натрію хлориду.

Пряма ЛД₈₄ є ізоболою пов- ної сумачії. Паралельна лінія

Таблиця 2 Результати вивчення антагонізму (менше ніж адитивної дії) натрію хлориду (А) і кадмію хлориду (В) на білих щурах

Група	Нумерація тварин	Маса тіла тварин, г	Кількість введеного розчину, мл		Результат досліду	Час загибелі, хв.
			А	В		
ЛД _{50(А)} + ЛД _{84(В)}						
1	1	215,0	4,3	2,1	загинула	40
	2	212,0	4,2	2,1	загинула	60
	3	224,0	4,5	2,2	загинула	60
ЛД _{84(А)} + ЛД _{50(В)}						
2	1	240	8,6		загинула	35
	2	246	8,9		загинула	40
	3	230	8,3		загинула	40
ЛД _{84(А)} + ЛД _{84(В)}						
3	1	225	8,1	2,2	загинула	45
	2	225	8,1	2,2	загинула	40
	3	250	9,0	2,5	загинула	60

Таблиця 3 Результати вивчення можливого потенціювання (більше ніж адитивної дії) натрію хлориду (А) і кадмію хлориду (В) на білих щурах

Група	Нумерація тварин	Маса тіла тварин, г	Кількість введеного розчину, мл		Результат досліду	Час загибелі, год.
			А	В		
ЛД _{16(А)} + ЛД _{16(В)}						
1	1	250,0	5,0	2,5	вижила	
	2	242,0	4,8	2,4	вижила	
	3	234,0	4,7	2,3	вижила	
ЛД _{50(А)} + ЛД _{16(В)}						
2	1	228,0	2,3	2,3	загинула	24 год.
	2	244,0	2,4	2,4	загинула	60 год.
	3	234,0	2,3	2,3	вижила	
ЛД _{16(А)} + ЛД _{50(В)}						
3	1	232,0	8,3	2,3	вижила	
	2	240,0	8,6	2,4	вижила	
	3	240,0	8,6	2,4	вижила	

до неї знаходиться нижче і стосується узагальненої діаграми. Тоді для будь-яких співвідношень доз А і В шкідливого ефекту спостерігатися не буде, тому що вони явно знаходяться у ділянці недіячих.

Висновок

Встановлено, що комбінації ЛД₁₆ натрію хлориду та ЛД₁₆ і ЛД₅₀ кадмію хлориду летальності не викликають. При введенні ЛД₅₀ натрію хлориду і ЛД₁₆ кадмію хлориду загинули дві з трьох тварин. Одержані дані свідчать, що іони натрію у комбінації з кадмієм проявляють потенціуючу дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сердюк А.М. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть // Гігієнічна наука і практика на рубежі століть: XIV з'їзд гігієністів України. Матеріали / За ред. Ю.І. Кундієва, А.М. Сердюка, Є.Г. Гончарука, О.В. Лопушенко. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. — С. 30-33.

2. Сердюк А.М. Екологічна ситуація в Україні і здоров'я людини: теперішній стан та шляхи профілактики // Журнал Академії медичних наук. — 1997. — № 2. — С. 218-230.

3. Прокопов В.О. Першочергові задачі гігієни у сфері питної води та питного водопостачання, спрямовані на виконання загальнодержавної про-

грами "Питна вода України" // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. — 2006. — С. 26-27.

4. Гончарук В.В., Скубченко В.Ф. Проблеми забезпечення населення України питною водою // Колега. — 2001. — № 3. — С. 11-14.

5. Сердюк А.М. Екологічна ситуація в Україні і здоров'я людини: теперішній стан та шляхи профілактики // Журнал Академії медичних наук. — 1997. — № 2. — С. 218-230.

6. Прокопов В.О., Зоріна О.В., Загайський С.І. Розробка національних стандартів на водопровідну та фасовану питну воду — шлях до покращання стану питного водопостачання населення // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. — К., 2007. — С. 15-16.

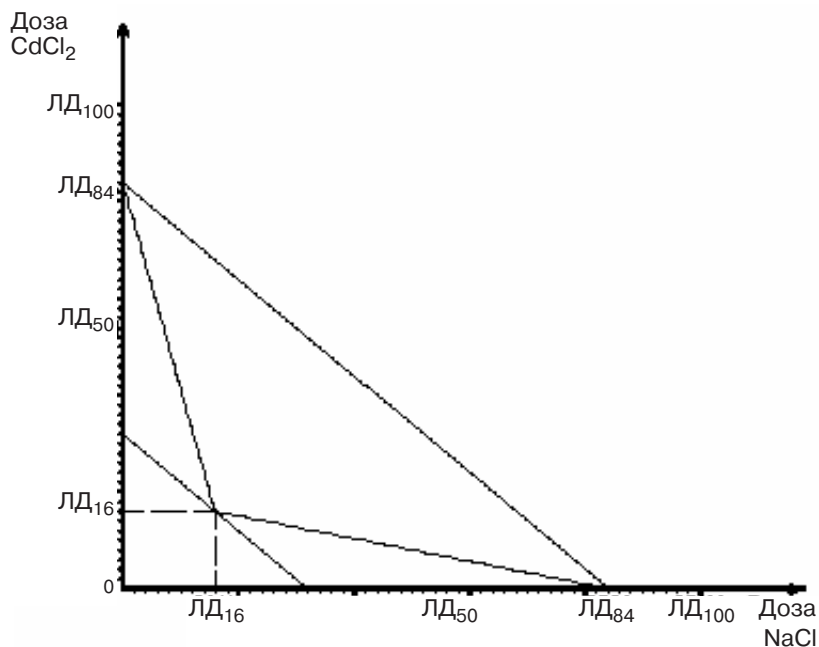
7. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. — Львів: Наутілус, 1999.

8. Фелленберг Г. Загрязнение природной среды. Введение в экологическую химию / Пер. с нем. — М.: Мир, 1997. — 232 с.

9. Бандман А.Л. Натрий и его соединения — В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. — Л.: Химия, 1988. — С. 31-42.

Рисунок

Оцінка провідного компонента комбінації натрію хлориду і кадмію хлориду



10. Calabrese E.J., Tuthill R.W. Sources of Elevated Sodium Levels in Drinking Water and Recommendations for Reductions // G. Environm. Hlth. — 1978. — Vol. 4, № 3. — P. 151-155.

11. Environmental Health Criteria 134. Cadmium. World Health Organization. — Geneva, 1992. — 280 p.

12. Концесвітня Г.В., Крупко В.Є., Островська Т.Й., Жданова І.Л. Оцінка техногенного впливу на санітарно-гігієнічний стан підземних джерел водопостачання м. Луганська // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. — 2007. — С. 30-31.

13. Быстрых В.В. Гигиеническая оценка влияния питьевой воды на здоровье населения // Гигиена и санитария. — 1998. — № 6. — С. 22-24.

14. Мудрый И.В. О влиянии минерального состава питьевой воды на здоровье человека (обзор) // Гигиена и санитария. — 1999. — № 1. — С. 15-18.

15. Loewe S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs // Arsneim Farsch. — 1953. — № 3. — P. 285-290.

16. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий. Метод. рекомендации № 4050-85 / Б.А. Кацнельсон, Е.М. Неизвестнова, В.И. Давыдова и др. — М., 1987. — 48 с.

17. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. — М.: Медицина, 1975. — 256 с.

18. Штабский Б.М., Федоренко В.И. Методология гигиенической оценки смесей веществ // Гигиена и санитария. — 1987. — № 9. — С. 60-63.

Надійшла до редакції 28.08.2009 р.