

А. В. Мокиенко, к.м.н., Н. Ф. Петренко, к.б.н., А. И. Гоженко, проф., Б. А. Насибуллин, проф.

ДИОКСИД ХЛОРА И ПИТЬЕВАЯ ВОДА: К ОБОСНОВАНИЮ БЕЗВРЕДНОСТИ (СООБЩЕНИЕ 3). ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ХЛОРАТОВ КАК ПРОИЗВОДНЫХ ДИОКСИДА ХЛОРА

Государственное предприятие "Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины", г. Одесса

Хлорат-анион (хлорат) является вторым после хлорита дериватом диоксида хлора, образующимся при обеззараживании воды. До настоящего времени значимость этого соединения как токсиканта являлась минимальной. Согласно [1], отсутствуют основания для нормирования содержания хлората в питьевой воде.

При гигиенической оценке хлората натрия установлено, что он влияет на органолептические свойства воды, сообщая ей горько-соленый привкус. Концентрация хлората натрия 20 мг/дм³ придает воде привкус в 1 балл. Хлорат натрия — умеренно-токсичное некумулятивное соединение: при пероральном введении ЛД₅₀ для мышей — 3600 мг/кг, для крыс — 6500 мг/кг. Продолжительное воздействие хлората натрия в питьевой воде на протяжении 6 мес в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывало изменений в организме лабораторных животных. ПДК хлората натрия для воды водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования установлена на уровне 20 мг/дм³ по органолептическому признаку вредности, что позволяет отнести это соединение к 3-му классу опасности [2].

Вместе с тем в последние годы появились данные о токсических эффектах хлоратов, нашедшие отражение в соответствующем документе ВОЗ [3].

В связи с этим, цель настоящей работы состояла в токсиколого-ги-

гиенической оценке значимости хлоратов как дериватов диоксида хлора, образующихся при обеззараживании воды.

Материалы и методы исследований

Токсиколого-гигиеническую оценку влияния хлоратов проводили на белых крысах в субхроническом (100 дней) эксперименте.

Концентрация хлоратов в питьевой воде составляла 0,02 ммоль/дм³ (1,67 мг/дм³). Опыты проведены на белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 6 мес, которые были распределены на 2 группы (по 10 животных в каждой): контрольную (крысы потребляли фасованную негазированную питьевую воду "Старый Миргород") и опытную (крысы получали такую же воду, но содержащую хлораты в постоянной концентрации 1,67 мг/дм³).

С целью оценки влияния хлоритов на генеративную функцию самцов и самок помещали в отдельные клетки и распределяли на 2 группы по 5 крыс.

Крысят-самцов (2 группы по 10) по завершении периода лактации отсаживали в отдельные клетки с идентичным взрослым животным режимом питья. Возраст крысят-самцов перед выведением из эксперимента составлял 2 месяца.

Крыс содержали в условиях вивария с вольным доступом к еде и питью на протяжении 100 дней.

По завершении эксперимента животных выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом, у

них извлекали фрагменты селезенки, щитовидной железы, печени, яичек, кишечника.

У животных изучали содержание гемоглобина, цветной показатель, число эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитарную формулу крови, диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид плазмы крови, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов, перекисный гемолиз эритроцитов [4-7]; морфологию селезенки, печени, почек, яичек, щитовидной железы, гистохимически определяли NO-синтазу, цитохимически катехоламины в эритроцитах [8-11]. Статистическую обработку результатов исследований выполняли с помощью компьютерной программы Statistic [12].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1-4. Мы не установили достоверных различий в изученных гематологических показателях (гемоглобин, цветной показатель, число эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитарная формула) между контрольной и опытной группами животных. Отсутствовали значимые сдвиги перекисного гемолиза эритроцитов и изученных показателей ПОЛ в опытной группе животных. Аналогичная закономерность констатирована для крыс в возрасте 2 мес из потомства самок с идентичными условиями питьевого режима.

Во внутренних органах (печень, кишечник) крыс опытной группы в возрасте 6 мес регистрировался диapedез эритроцитов при отсутствии в контроле.

Содержание суммарных катехоламинов (у.е.) в эритроцитах животных опытной группы составило $2,14 \pm 0,34$ (в контроле $2,3-3,2$).

Гистохимическое определение активности NO-S в исследованных тканях показало отсутствие значимых изменений во второй группе животных по сравнению с интактными, за исключением селезенки, где активность NO-S оценивалась нами как промежуточная между умеренной и высокой по сравнению со слабой активностью у интактных животных. Это, с нашей точки зрения, связано с усилением активности NO-S в клетках селезенки при потреблении крысами воды, содержащей хлораты в изученной концентрации.

Отсутствие гистологических,

гистохимических и цитохимических изменений у крысят-самцов из потомства самок с аналогичным питьевым режимом свидетельствует об отсутствии эмбриотоксичности хлоратов в опытной группе животных.

В работе [13] самцы и самки крыс линии Sprague-Dawley были подвергнуты воздействию питьевой воды, содержащей 3; 12 или 48 мМ/дм³ хлората натрия. Продолжительность эксперимента составляла 90 дней. Среднее потребление питьевой воды в опытных группах колебалось от 100 до 200 мл/кг/день. Гибель животных отсутствовала, однако в группах крыс, получавших воду с концентрациями хлората натрия 12 или 48 мМ/дм³, отмечена значительная потеря веса самцов и самок в течение периода исследования. В этих группах у самок констатированы умеренное уменьшение относительного веса надпочечников, тимуса и селезенки и увеличение относительного веса мозга. У самцов были

незначительно уменьшены относительный вес сердца, почек и печени и столь же незначительно увеличен относительный вес мозга и яичек. При максимальной дозе 48 мМ у животных обоих полов отмечено уменьшение числа эритроцитов и гематокрита, при максимальной и средней дозах регистрировались вакуолизация дистальной части гипофиза, при максимальной — истощение коллоида щитовидной железы. NOAEL (недействующий уровень наблюдаемого отрицательного воздействия) для хлората определен на уровне 0,36 мМ (30 мг) /кг массы тела/день для самцов и 0,50 мМ (42 мг) /кг массы тела/день у самок.

Как видно из представленных данных, значимые изменения показателей у крыс наблюдались при потреблении питьевой воды, содержащей хлорат в концентрациях, которые в 600 и 2400 раз превышают апробированную нами.

Результаты 84-дневного клини-

ческого исследования на большой группе добровольцев, получавших хлорат в дозе 36 мг/кг массы тела в сутки, не позволили определить уровень токсического эффекта, в связи с чем рекомендуемая величина не была определена [3].

В результате 90-дневных исследований на крысах и собаках предложена рекомендованная величина на уровне 0,7 мг/дм³ [14]. Эта величина нашла отражение в последнем документе ВОЗ [3].

Согласно данным [15], применение диоксида хлора в технологии обеззараживания воды сопровождается образованием хлоратов в количестве 1 % от введенного диоксида хлора.

В контексте обеззараживания диоксидом хлора воды в системах централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения полученные результаты имеют косвенное значение, поскольку при максимальной дозе 2 мг/дм³ диоксида хлора, применяемого для обеззара-

Таблица 1

Результаты токсиколого-гигиенической оценки влияния хлората на гематологические показатели белых крыс в возрасте 6 мес в хроническом (100 дней) эксперименте

Стат. показатели	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³		Гемоглобин, г/дм ³		Цветной показатель, ед		ПГЭ, %		Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³		СЯН, %		АФ, %		М, %		Л, %	
	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х
1	5,5	7,8	123	119	0,67	0,46	11	12	11,3	10,2	21	22	2	1	2	3	70	68
2	6,7	7,7	119	125	0,53	0,49	12	13	10,8	10,4	19	19	2	2	4	1	64	65
3	8,3	7,5	129	121	0,47	0,48	14	11	12,1	11,8	22	21	3	1	3	2	74	70
4	9,2	8,9	124	113	0,40	0,38	13	11	9,6	12,0	18	18	1	3	5	4	69	68
5	6,9	6,0	111	123	0,48	0,61	15	13	11,8	9,0	17	18	0	0	3	3	73	71
6	7,8	6,7	126	112	0,88	0,50	10	11	12,5	9,6	23	19	2	2	2	2	68	69
7	8,9	8,0	117	125	0,48	0,47	11	12	10,1	10,7	20	21	2	2	1	4	71	74
8	6,6	8,8	127	122	0,58	0,42	12	12	11,5	11,3	22	20	3	1	2	5	72	66
9	5,8	6,7	112	121	0,58	0,54	13	13	12,0	13,0	19	23	3	3	1	1	67	64
10	10,0	5,4	120	118	0,48	0,66	11	12	9,8	9,4	23	18	1	1	3	3	68	71
M±n	7,6±0,48	7,4±0,36	121±1,94	120±1,43	0,55±0,04	0,50±0,03	12,2±0,49	12,0±0,26	11,2±0,32	10,7±0,40	20,4±0,67	19,9±0,57	1,9±0,31	1,6±0,31	2,6±0,4	2,8±0,42	69,6±0,96	68,6±0,97
σ ₁	1,51	1,14	6,14	4,51	0,14	0,08	1,55	0,82	1,03	1,28	2,12	1,79	0,99	0,97	1,26	1,32	3,03	3,06
σ ₂	3,02	2,28	12,3	9,02	0,27	0,17	3,1	1,63	2,05	2,55	4,24	3,58	1,99	1,93	2,53	2,63	6,05	6,12
t	—	0,37	—	0,41	—	0,89	—	0,36	—	0,98	—	0,57	—	0,67	—	0,34	—	0,74
P	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5

Примечания: в этой и табл.3 1. ПГЭ — перекисный гемолиз эритроцитов; 2. СЯН — сегментоядерные нейтрофилы; 3. АФ — ацидофилоциты; 4. М — моноциты; 5. Л — лимфоциты; 6. К — контроль; 7. Х — хлорат

Таблица 2

Результаты
токсиколого-гигиенической оценки влияния хлората на некоторые показатели ПОЛ белых крыс
в возрасте 6 мес в хроническом (100 дней) эксперименте

Стат. показатели	Диеновые конъюгаты, у.е.		Малоновый диальдегид, нмоль/мл		Каталаза эритроцитов, %		Супероксиддисмутаза эритроцитов, %	
	контроль	хлорат	контроль	хлорат	контроль	хлорат	контроль	хлорат
1	9,6	8,6	5,6	6,1	74,2	76,2	41,8	43,2
2	10,0	10,2	6,0	5,9	76,4	75,9	43,3	45,6
3	10,8	10,6	4,8	4,9	71,2	76,3	40,0	45,1
4	10,9	11,4	5,7	5,8	75,4	72,8	46,4	45,1
5	11,2	9,6	6,1	6,1	76,2	73,9	45,2	43,1
6	10,8	12,0	6,0	7,0	77,9	75,4	43,5	42,9
7	8,6	11,7	5,8	5,1	75,4	73,9	44,9	45,4
8	10,7	10,4	4,9	4,9	72,9	76,5	45,0	42,8
9	8,7	8,9	6,3	5,6	73,4	77,1	44,0	43,5
10	10,0	8,8	5,3	5,4	77,1	78,0	42,9	44,3
M±n	10,1±0,29	10,2±0,39	5,65±0,16	5,7±0,21	75±0,66	75,6±0,51	43,7±0,59	44,1±0,35
σ_1	0,92	9,6	0,51	0,65	2,07	1,61	1,85	1,12
σ_2	1,85	12,0	1,01	1,3	4,14	3,23	3,71	2,24
t	—	11,7	—	0,27	—	0,71	—	0,68
P	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5

Примечание: в этой и табл. 4 P — по отношению к контролю.

Таблица 3

Результаты
токсиколого-гигиенической оценки влияния хлората на гематологические показатели белых крыс
в возрасте 2 мес в хроническом (100 дней) эксперименте

Стат. показатели	Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$		Гемоглобин, г/дм ³		Цветной показатель, ед		ПГЭ, %		Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$		СЯН, %		АФ, %		М, %		Л, %	
	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х	К	Х
1	6,5	7,9	118	121	0,54	0,46	10	15	10,8	9,2	19	20	1	2	3	2	69	72
2	6,4	7,1	124	123	0,58	0,52	11	11	11,3	11,4	20	18	2	1	2	2	65	67
3	7,3	7,4	125	122	0,51	0,49	13	12	12,0	11,0	21	22	2	2	4	3	72	74
4	8,2	8,0	120	116	0,44	0,44	15	12	10,0	12,3	19	19	2	3	3	4	70	69
5	6,9	6,0	116	128	0,50	0,64	14	115	11,2	10,0	18	20	1	1	5	2	71	74
6	7,3	6,7	120	110	0,49	0,49	12	10	12,3	11,6	21	18	2	1	1	4	69	66
7	7,7	7,8	119	128	0,46	0,49	11	13	10,1	8,7	20	19	2	2	3	3	71	75
8	8,7	8,1	127	120	0,44	0,44	13	11	11,3	10,1	21	21	3	2	2	4	71	69
9	6,7	6,2	116	111	0,52	0,54	11	13	12,1	11,0	20	21	2	2	2	2	67	65
10	9,9	6,4	125	119	0,38	0,56	13	10	10,0	10,4	22	19	1	1	2	4	66	72
M±n	7,6±0,35	7,2±0,25	121±1,26	120±1,94	0,49±0,02	0,51±0,02	12,3±0,5	12,2±0,5	11,1±0,28	10,6±0,35	20,1±0,38	19,7±0,42	1,8±0,20	1,7±0,21	2,7±0,37	3,0±0,3	69,1±0,76	70,3±1,14
σ_1	1,1	0,79	3,97	6,14	0,06	0,06	0,06	1,57	1,81	0,87	1,11	1,2	1,34	0,63	0,675	1,16	0,94	2,38
σ_2	2,21	1,59	7,94	12,3	0,12	0,12	3,13	3,63	1,74	2,22	2,4	2,67	1,26	1,35	2,32	1,89	4,76	7,18
t	—	0,93	—	0,19	—	0,62	—	0,13	—	1,14	—	0,70	—	0,15	—	0,625	—	0,88
P	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5

Результаты
токсиколого-гигиенической оценки влияния хлората на некоторые показатели ПОЛ белых крыс
в возрасте 2 мес в хроническом (100 дней) эксперименте

Стат. показатели	Диеновые конъюгаты, у.е.		Малоновый диальдегид, нмоль/мл		Каталаза эритроцитов, %		Супероксиддисмутаза эритроцитов, %	
	контроль	хлорат	контроль	хлорат	контроль	хлорат	контроль	хлорат
1	10,5	9,6	5,6	6,1	73,6	77,1	41,8	43,2
2	10,2	10,7	6,0	5,9	74,5	76,2	43,3	45,6
3	10,3	10,0	4,8	4,9	72,3	75,9	40,0	45,1
4	10,5	11,8	5,7	5,8	74,9	73,2	46,4	45,1
5	11,6	10,6	6,1	6,1	76,3	75,1	45,2	43,1
6	10,0	11,0	6,0	7,0	78,0	74,3	43,5	42,9
7	9,6	11,1	5,8	5,1	72,3	75,0	44,9	45,4
8	10,9	10,6	4,9	4,9	76,1	76,0	45,0	42,8
9	9,7	10,9	6,3	5,6	73,6	76,2	44,0	43,5
10	10,3	8,7	5,3	5,4	75,9	77,0	42,9	44,3
M±n	10,4±0,18	10,5±0,275	5,65±0,16	5,68±0,205	74,8±0,59	75,6±0,38	43,7±0,59	44,1±0,35
σ_1	0,58	0,871	0,5	0,65	1,85	1,21	1,85	1,12
σ_2	1,16	1,74	1,01	1,3	3,7	2,43	3,71	2,24
t	—	0,5	—	0,08	—	1,16	—	0,58
P	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5	—	>0,5

живания воды, концентрации образующихся хлоратов будут составлять 0,02 мг/дм³, что значительно меньше апробированной.

Выводы

1. Отсутствие достоверных различий в изученных показателях крови (гемоглобин, цветной показатель, числа эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитарная формула, перекисный гемолиз эритроцитов) и перекисного окисления ли-

пидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид плазмы крови, каталаза, супероксиддисмутаза эритроцитов) у животных в возрасте 6 мес свидетельствует об отсутствии токсического влияния хлоратов в изученной концентрации. Аналогичная закономерность констатируется для животных в возрасте 2 мес в сочетании с отсутствием сдвигов гистологических, гистохимических и цито-

химических параметров;

2. Наличие диапедеза эритроцитов в тканях печени и кишечника, снижение содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах и увеличение активности NO-S в ткани селезенки по сравнению с контролем свидетельствуют о необходимости проведения токсикологических исследований с целью пересмотра ПДК хлоратов в питьевой воде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по контролю качества питьевой воды. Женева: Изд-во ВОЗ, 1994. — Том 1. — 258 с.
2. Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: № 2932-83. — М.: МЗ СССР, 1983. — 61 с.
3. Guidelines for drinking water quality. Geneva: World Health Organisation, 2004. — Vol.1, 3rd ed. — 495p.
4. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.
5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Справочное пособие. — Одесса: Экология, 2005. — 616 с.
6. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. — СПб: Питер, 2003. — 736 с.
7. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. — К.: Выща школа. Головное изд-во, 1988. — 318 с.
8. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. — Л.: Медгиз, 1961. — 340 с.
9. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / За ред. М.Ю. Коломойця — Чернівці: Буковинська державна медична академія, 1997. — 236 с.
10. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДФ-Н-диафазы в головном мозге крыс после фиксации разовой длительности // Морфология. — 1996. — Т.109, № 3. — С. 76-77.
11. Насибуллин Б.А., Ципкаленко В.О., Паланічка О.В. Участь NO — синтазних систем у процесах старіння шкіри // Дерматологія та венерологія. — 2002. — №2. — С. 64-68.
12. Гланц С. Медико — биологическая статистика. — М.: "Практика", 1999. — 459 с.
13. The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats / P.T. McCauley, M. Robinson, F.B. Daniel, G.R. Olson // Drug and Chemical Toxicology. — 1995. — V.18, N.2, 3. — P.185-199.
14. Lipiak D., Drouot N. Skutki zdrowotne zastosowania ClO2 do dezynfekcji wody pitnej / IV Międzynarodowa Konferencja "Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wody". — Krakow-Poznan, 2000. — P. 79-96.
15. Aieta E., Berg J.D. A Review of Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment. // J. American Water Works Association. — 1986. — V. 78, N6. — P. 62-72.

*А. В. Мокієнко, Н. Ф. Петренко,
А. І. Гоженко, Б. А. Насібулін*

**ДІОКСИД ХЛОРУ І ПИТНА ВОДА: ДО
ОБГРУНТУВАННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ
(ПОВІДОМЛЕННЯ 3). ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ
ХЛОРАТІВ ЯК ПОХІДНИХ ДІОКСИДУ ХЛОРУ**

В хронічному експерименті на білих нелінійних щурах встановлено, що хлорат у концентрації $1,67 \text{ мг/дм}^3$ у воді не викликає значущих змін показників крові, перекисного окислювання ліпідів у дорослих щурів і в потомстві самок, що споживали воду, яка містить хлорати у тій же концентрації. Констатовано діapedез еритроцитів в тканинах печінки і кишківника, зниження вмісту сумарних катехоламінів і підвищення активності NO-S у порівнянні з контролем. Результати свідчать щодо необхідності перегляду ПДК хлоратів (20 мг/дм^3) у питній воді.

*A. V. Mokienko, N. F. Petrenko,
A. I. Gozhenko, B. A. Nasibulin*

**CHLORINE DIOXIDE AND DRINKING WATER.
VALIDATION OF HARMFULNESS (REPORT 3).
ESTIMATION OF CHLORATES SIGNIFICATION
AS CHLORINE DIOXIDE DERIVATIVES**

In the chronical experiment on white unlines rats was established that chlorate in concentration $1,67 \text{ mg/dm}^3$ in water does not course significant changes of blood indexes, lipid peroxidation in adult rats and in the descendants of females who drank water with chlorate in the same concentration. They have marked diapedesis of erythrocytes in the hepatic tissue and intestine, decrease of total catecholamines and increase of NO-S activity in comparison with control. The results obtained bear witness to the necessity of this substance a maximum allowable concentration (20 mg/dm^3) in drinking water to be revised.