

О.П.Яворовський, чл.-кор. АМН України, Ю.О.Паустовський, к.м.н., І.Г.Анісімова, к.м.н., Л.П.Запривода, к.м.н.

СТАН ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ У САМИЦЬ БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ДІЇ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ — АНТИДЕТОНАЦІЙНОЇ ДОБАВКИ ДО БЕНЗИНУ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Метилтретбутиловий ефір (МТБЕ) — безбарвна прозора рідина з характерним вираженим запахом. Для МТБЕ встановлено ряд параметрів токсичності: середньосмертельна доза при введенні в шлунок щурам становить 5000 мг/кг, середньосмертельна концентрація при інгаляційній дії знаходиться для білих щурів у межах від 85000 до 142000 мг/м³ (при експозиції 4 год). Гранично допустима концентрація парів МТБЕ в повітрі робочої зони — 100 мг/м³, в атмосферному повітрі — 0,5 мг/м³ (максимально разова ГДК) [1-3]. Речовина віднесена до 4 класу небезпеки.

В останні роки МТБЕ має широке застосування в багатьох галузях промисловості. Використання МТБЕ як добавки до бензину спочатку розпочалося в США наприкінці 1970-х років та в подальшому поширилося на європейські країни, в тому числі й на Україну.

Світове споживання МТБЕ знаходиться на рівні 20-22 млн. т на рік [4]. Кількість МТБЕ в марках високооктанового бензину в Україні може сягати 10-15%.

Значне збільшення виробництва МТБЕ призвело до забруднення об'єктів довкілля цією речовиною в багатьох країнах світу. Так, за даними американських спеціалістів [5], від 5 до 10% систем громадського водопостачання подають питну воду з вмістом МТБЕ.

Основні джерела забруднення ґрунтових вод МТБЕ пов'язані з протіканням підземних резервуарів пального та трубопроводів, переповненням чи неправильним конструюванням та будівництвом резервуарів автозаправних станцій,

витіканням пального при автокатастрофах тощо [6]. Частина МТБЕ не згоряє в двигунах автомобілів і потрапляє в повітря у незміненому стані. Внаслідок цього забрудненню можуть піддаватись як атмосферне повітря, так і опосередковано продукти харчування, вода поверхневих джерел та підземні води, що використовуються для водопостачання та господарсько-побутових потреб населення. Таким чином, МТБЕ можна вважати глобальним забруднювачем довкілля.

МТБЕ може негативно діяти на організм робітників, що зайняті його виготовленням та застосуванням, що проявляється у вигляді зростання захворюваності з тимчасовою втратою працездатності та за частотою звертань по медичну допомогу на певних підприємствах [7,8]. У доступній нам літературі висвітлені питання різних видів дії МТБЕ, але практично відсутні дані про вплив даної речовини на естральний цикл.

Метою даного дослідження було вивчення можливих змін естрального циклу та його складових — еструсу та дієструсу у самиць білих щурів при дії МТБЕ.

Матеріали та методи досліджень

В експеримент відбирали статевозрілих самиць білих щурів масою 230-260 г. Тварин поділили на чотири дослідних групи та одну контрольну. Всі щури утримувались в однакових умовах і знаходились на стандартному харчуванні.

МТБЕ вводили самицям внутрішньошлунково один раз на день, 5 разів на тиждень протягом 2 міс в кількості: 1 група — 500 мг/кг маси тіла, що становить 1/10 LD₅₀

(заздалегідь діюча доза), 2 група — 50 (1/100 LD₅₀), 3 група — 5 (1/1000 LD₅₀), 4 група — 0,5 (1/10000 LD₅₀) мг/кг.

Дослідження естрального циклу та окремих його фаз (еструсу та дієструсу) проводили протягом 3 тижнів перед початком введення — фонові дані (результати усереднювали за 3 тижні), через 2 тижні (результати усереднювали за 2 тижні), через 1 міс (результати усереднювали за 2 тижні), через 2 міс після початку введення (результати усереднювали за 1 міс), а також у відновлювальний період — через 3 тижні після введення МТБЕ.

Вивчення естрального циклу проводили за допомогою піхвових мазків [9, 10].

Результати дослідження та їх обговорення

Дія МТБЕ на організм самиць щурів призводить до змін тривалості естрального циклу у бік збільшення (табл. 1), яке залежить від часу дії МТБЕ. Так, після двотижневого введення вірогідно збільшувалась тривалість циклу тільки у 1 групі (500 мг/кг), після місячного введення — у 1 та 3 (5 мг/кг), а після двомісячного — у 1, 2 (50 мг/кг) та 3 групах. В 4 групі (0,5 мг/кг) тривалість естрального циклу не змінювалась. Вищезазначені вірогідні зміни відзначаються як при порівнянні з контрольною групою, так і відносно фонових даних, що реєструвались в кожній групі до початку експерименту.

Збільшення тривалості естрального циклу, певною мірою, залежить також і від дози МТБЕ. Так, тривалість циклу після 2 міс дії в 1 групі становила 5,9±0,38 діб, в 2 — 5,74±0,33, в 3 — 5,53±0,43 і в 4 — 4,71±0,21 діб. При цьому відмінності в 1 та 2 групах щодо 4 носять вірогідний характер.

У відновлювальний період (після припинення введення) тривалість естрального циклу скорочується майже до фонових рівнів. Це може свідчити про те, що зміни, викликані в організмі самиць щурів, носять функціональний характер.

Дані табл. 2 свідчать, що дія МТБЕ не призводить до зміни тривалості еструсу. Це стосується всіх дослідних груп, тобто збільшення дози речовини не впливає на тривалість фази еструсу.

Таблиця 1

**Тривалість естрального циклу (у днях) у самиць білих щурів
в умовах внутрішньошлункового введення МТБЕ ($M \pm m$)**

Група тварин	До дослідку (фонові дані)	Термін дії МТБЕ			Відновлю- вальний період
		2 тижні	1 міс.	2 міс.	
Контрольна	4,17±0,018 (n=9)	4,21±0,16 (n=9)	4,37±0,2 (n=9)	4,24±0,11 (n=9)	4,25±0,19 (n=6)
Дослід 1 (500 мг/кг)	4,1±0,17 (n=12)	5,05±0,31* (n=12)	5,25±0,32* (n=12)	5,9±0,38** (n=11)	4,5±0,24 (n=6)
Дослід 2 (50 мг/кг)	4,22±0,16 (n=11)	4,88±0,36 (n=11)	4,76±0,16 (n=11)	5,74±0,33** (n=11)	4,56±0,27, (n=6)
Дослід 3 (5 мг/кг)	4,14±0,13 (n=10)	4,88±0,29 (n=10)	5,15±0,26* (n=10)	5,53±0,43* (n=10)	4,5±0,28 (n=6)
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	4,05±0,13 (n=10)	4,24±0,15 (n=10)	4,31±0,19 (n=10)	4,71±0,21, (n=10)	4,33±0,23 (n=6)

Примітки: *— $p < 0,05$ відносно контролю;

** — $p < 0,01$ відносно контролю

Таблиця 2

**Тривалість фази еструсу (у днях) у самиць білих щурів
в умовах внутрішньошлункового введення МТБЕ ($M \pm m$)**

Група тварин	До дослідку (фонові дані)	Термін дії МТБЕ			Відновлю- вальний період
		2 тижні	1 міс.	2 міс.	
Контрольна	1,03±0,03, (n=9)	1,1±0,08, (n=9)	1,09±0,07, (n=9)	1,07±0,02, (n=9)	1,17±0,12, (n=6)
Дослід 1 (500 мг/кг)	1,08±0,05, (n=12)	1,04±0,04, (n=12)	1,02±0,02, (n=12)	1,07±0,03, (n=11)	1,14±0,1, (n=6)
Дослід 2 (50 мг/кг)	1,15±0,09, (n=11)	1,0±0, (n=11)	1,06±0,03, (n=11)	1,13±0,05, (n=11)	1,22±0,11, (n=6)
Дослід 3 (5 мг/кг)	1,1±0,06, (n=10)	1,03±0,03, (n=10)	1,11±0,04, (n=10)	1,15±0,05, (n=10)	1,36±0,37, (n=6)
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	1,05±0,03, (n=10)	1,1±0,05, (n=10)	1,12±0,04, (n=10)	1,11±0,02, (n=10)	1,39±0,22, (n=6)

Тривалість фази еструсу не залежить також і від часу дії МТБЕ, навіть при введенні найбільшої дози (500 мг/кг).

Як видно з табл. 3, зміни тривалості дієструсу у самиць білих щурів у принципі такі ж, як і естрального

циклу. Зі збільшенням дози МТБЕ збільшується тривалість дієструсу, особливо у тварин 1-3 груп після 2 міс введення МТБЕ (зміни в порівнянні з контрольною групою є вірогідними). Тривалість дієструсу збільшується також залежно від часу

дії речовини. Так, в 1 групі (500 мг/кг) через 2 тижні тривалість дієструсу дорівнювала $3,29 \pm 0,35$ днів, через 1 міс — $3,68 \pm 0,35$ днів, через 2 міс — $4,07 \pm 0,35$ днів, відмінності у порівнянні з контролем вірогідні ($p < 0,01$). Тривалість дієструсу у 4 групі майже не збільшувалась протягом всього періоду спостережень. У відновлювальний період тривалість досліджуваного показника значно знижувалась практично до фонових показників (до дослідку).

Таким чином, вплив МТБЕ призводить до збільшення у самиць щурів тривалості естрального циклу за рахунок збільшення дієструсу. Це можна спостерігати при дії МТБЕ на самиць щурів протягом 2 міс (рисунок).

В 4 групі (0,5 мг/кг) тривалість естрального циклу в цілому, еструсу та дієструсу не змінюється протягом всього періоду дії МТБЕ (2 міс). Тому дозу 0,5 мг/кг можна вважати недіючою для самиць білих щурів при внутрішньошлунковому введенні протягом 2 міс за показником тривалості естрального циклу.

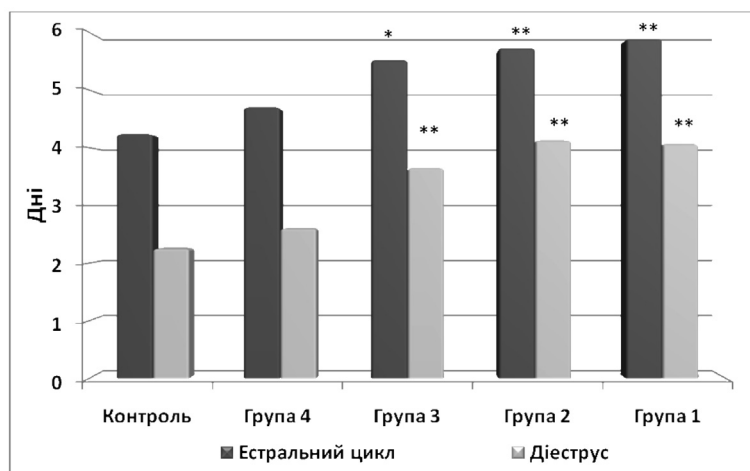


Рис. Тривалість естрального циклу та дієструсу у самиць білих щурів при дії МТБЕ протягом 2 міс

*— $p < 0,05$ відносно контролю;

**— $p < 0,01$ відносно контролю

Таблиця 3

Тривалість фази дієструсу (у днях) у самиць білих щурів в умовах внутрішньошлункової дії МТБЕ ($M \pm m$)

Група тварин	До дослід (фонові дані)	Термін дії МТБЕ			Відновлювальний період
		2 тижні	1 міс.	2 міс.	
Контрольна	2,14 $\pm$ 0,13, (n=9)	1,95 $\pm$ 0,1, (n=9)	2,39 $\pm$ 0,19, (n=9)	2,25 $\pm$ 0,07, (n=9)	1,95 $\pm$ 0,06, (n=6)
Дослід 1 (500 мг/кг)	2,06 $\pm$ 0,19, (n=12)	3,29 $\pm$ 0,35**, (n=12)	3,68 $\pm$ 0,35**, (n=12)	4,07 $\pm$ 0,35**, (n=11)	2,64 $\pm$ 0,46, (n=6)
Дослід 2 (50 мг/кг)	2,45 $\pm$ 0,22, (n=11)	2,75 $\pm$ 0,31*, (n=11)	2,94 $\pm$ 0,2, (n=11)	4,13 $\pm$ 0,36**, (n=11)	2,33 $\pm$ 0,19, (n=6)
Дослід 3 (5 мг/кг)	2,26 $\pm$ 0,16, (n=10)	2,96 $\pm$ 0,38*, (n=10)	3,22 $\pm$ 0,34, (n=10)	3,65 $\pm$ 0,39**, (n=10)	2,5 $\pm$ 0,35, (n=6)
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	2,4 $\pm$ 0,08, (n=10)	2,06 $\pm$ 0,17, (n=10)	2,15 $\pm$ 0,24, (n=10)	2,6 $\pm$ 0,2, (n=10)	2,19 $\pm$ 0,24, (n=6)

Примітки: *— $p < 0,05$ відносно контролю;** — $p < 0,01$ відносно контролю

На нашу думку, подовження естрального циклу та дієструсу може бути викликано змінами гормональної активності яєчників, що, скоріш за все, обумовлено метаболічними змінами в організмі, в першу чергу, в фолікулярних клітинах яєчників.

Результати експериментів свідчать про виражену дію МТБЕ при внутрішньошлунковому введенні на естральний цикл білих щурів. Виходячи з того, що МТБЕ є глобальним забруднювачем довкілля,

його дії можуть піддаватись як працівники, які зайняті його виготовленням і застосуванням, так і населення в цілому, необхідно продовжити дослідження механізмів дії даної речовини в експерименті на тваринах, а також вивчити менструальну функцію жінок, що контактують з МТБЕ.

Висновки

1. При дії МТБЕ на організм самиць білих щурів тривалість естраль-

ного циклу збільшується, в першу чергу, за рахунок дієструсу.

2. Збільшення тривалості естрального циклу та дієструсу залежить від дози МТБЕ та терміну його введення.
3. Дозу МТБЕ 0,5 мг/кг можна вважати недіючою для самиць білих щурів при внутрішньошлунковому введенні протягом 2 міс за показниками тривалості естрального циклу в цілому та його складових — еструсу та дієструсу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества: справочник / [под ред. Э.Н.Левиной и И.Д.Гадаскиной] — Л.: Химия, 1985. — С. 61 — 62.
2. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. ГОСТ 12.1.005-88. — М., 1988. — 75 с.
3. Gillner M. Methyl tertiary-butyl ether / M. Gillner. — Geneva: WHO, 1998. — 199 p.
4. www.mtbe.ru.
5. Moran M.J., Zogorski J.S., Squillace P.J. MTBE and gasoline hydrocarbons in ground water of the United States // Ground Water. — 2005. — № 4. — V. 43. — P. 615 — 627.
6. MTBE To what extent will past releases contaminate community water supply wells? / R. Johnson, J.F. Pankow, D.A. Bender. [et al]. // Environmental Science and Technology. — 2000. — Vol. 34. — № 9. — P.210A — 217A.
7. Гігієнічна характеристика умов праці та стану здоров'я у виробництві метил-третбутилового ефіру / О.П. Яворовський, Ю.О. Паустовський, М.І. Веремей [та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці. — 2005. — №3 — 4. — С.29 — 34.
8. Гігієнічна оцінка умов праці та стану здоров'я робітників, зайнятих виготовленням метилтретбутилового ефіру на Лисичанському НПЗ / О.П. Яворовський, Ю.О. Паустовський, В.А. Дроботенко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2007. — №1 (40). — С.34 — 38.

А.П.Яворовський, Ю.А.Паустовський,
И.Г.Анисимова, Л.П.Запиривода

СОСТОЯНИЕ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА У САМОК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЭФИРА — АНТИДЕТОНАЦИОННОЙ ДОБАВКИ К БЕНЗИНУ

Изучена длительность эстрального цикла и отдельных его фаз (эструса и диэструса) при действии МТБЕ на самок крыс в течение 2 мес в дозах 500; 50; 5 и 0,5 мг/кг массы тела.

МТБЕ приводит к увеличению длительности эстрального цикла за счет удлинения — диэструса, что зависит от дозы МТБЕ, а также длительности его введения.

Дозу 0,5 мг/кг считают недействующей для самок белых крыс при внутривенном введении в течение 2 мес по показателям длительности эстрального цикла в целом и, в частности, диэструса.

Ключевые слова: МТБЕ, эстральный цикл, диэструс, крысы.

О.П.Яворовський, Ю.О.Паустовський,
І.Г.Анісімова, Л.П.Запиривода

ESTROUS CYCLE STATE OF FEMALES WHITE RATS WHICH WERE UNDER THE INFLUENCE BY METHYL TERTIARY-BUTYL ETHER, ANTIKNOCK ADDITION TO PETROL

The estrous cycle time and its separate phases (estrous and diestrus) of female rats under the influence methyl tertiary-butyl (MTBE) during two months in doses of 500, 50, 5 and 0,5 mgs/kg body weight has been studied.

The increase of the estrous cycle time on the whole due to diestrus increasing is a result of MTBE effect on the female rats. It has direct dose-effect relationship and also direct time action — effect relationship.

The dose of 0,5 mgs/kg can be considered noneffective on the white rat females at intragastric introduction during two months on the estrous cycle time particularly diestrus parameters.

Key words: MTBE, estrous cycle, diestrus, rats.