

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Максименко Л.В., 2006
УДК 613.632+597
М 171

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПО
ОТДАЛЕННЫМ ЭФФЕКТАМ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПУТИ
ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ**

Л.В.Максименко

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Статья посвящена изучению токсикологического эффекта ряда пестицидов и полупродуктов их синтеза на организм экспериментальных животных: белых мышей, мышей линии Black -6 и белых крыс. Исследованы мутагенный и гонадотоксический эффекты.

Исследование отдаленных эффектов воздействия химических веществ на млекопитающих в токсикологическом эксперименте при ингаляционном поступлении представляет актуальную проблему в связи с тем, что в основном эти исследования проводят при пероральном пути поступления вещества. Анализ мутагенной активности, в том числе линейной зависимости мутагенного эффекта от концентрации, позволяет предположить канцерогенность химических веществ, поскольку эти эффекты сопряжены. Классификация вызывающих отдаленные специфические эффекты химических веществ – важный аспект гигиенического нормирования [1, 2, 6, 8, 9, 10]. По данным В.С.Журкова и Л.П.Сычевой наиболее информативным и чувствительным показателем, который может быть использован для классификации мутагенов, является «удваивающая доза мутагена», использованная автором в микроядерном тесте. Этот показатель позволяет учесть наряду с уровнем минимальной действующей дозы и кратность превышения мутагенного эффекта над уровнем спонтанных мутаций [1, 10].

Цель настоящего исследования за-

ключается в оценке и ранжировании химических веществ по выраженности мутагенного и гонадотоксического эффектов.

Объект исследования. В качестве объектов исследования использованы химические вещества (пестициды и полупродукты их синтеза): крептан, фитон, неопинамин, этилдиметилакрилат (ЭДМА), 3-бромбензальдегид (ББА), изопентиловый эфир паратолуолсульфиновой кислоты (сульфон), 1,1,1-трихлор-4-метил-4-пентен-2-ол (ТХМ-4П), N-оксиметил-Δ-тетрагидрофталимид (ОМТГФИ), тетраэтилортоацетат (ТЭА), метил-α-хлорпропионат (МХП) и 3-феноксипропиловый спирт (ФБС).

Методика исследования. Исследованы мутагенный и гонадотоксический эффекты химических веществ в токсикологическом эксперименте после однократного и многократного ингаляционного воздействия паров и аэрозолей на лабораторных животных – белых крыс, белых мышей и мышей линии Black-6 (по 10 животных в группе) [3-5,7]. Мутагенный эффект изучали цитогенетическим метафазным методом на клетках костного мозга лабораторных животных, подсчитывали долю абер-

рантных метафаз (АМ) (%), количество хромосомных aberrаций на одну aberrантную метафазу (ММ). Гонадотоксический эффект изучали по морфофункциональным показателям состояния гонад самцов и самок. У самцов определяли долю аномальных (АСп) и мертвых сперматозоидов (МСп), время подвижности сперматозоидов (Т подв.), коэффициент массы семенников (КМ_с) как отношение массы сперматозоида к массе тела животного, индекс сперматогенеза (ИС), долю канальцев со слущенным эпителием (КСЭ) и 12-ой стадией мейоза (КДСМ), долю неоплодотворенных интактных самок (НИС) после скрещивания с подвергшимися токсическому воздействию самцами. У самок определяли коэффициент массы яичников (КМ_я) количество примордиальных фолликулов (ПФ), растущих фолликулов с двумя слоями и бо-

лее (РФ), зрелых фолликулов (ЗФ), атрезиирующихся фолликулов и атретических тел (АТ), продолжительность эстрального цикла (ЭЦ) и долю забеременевших самок (БС) после скрещивания с интактными самцами. Для оценки полученных данных использовали методы вариационной статистики с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и PASS. Критерием достоверного отличия показателей от контрольного уровня служили 95%-ный уровень достоверности, оцениваемый по Стьюденту ($p < 0,05$), и выход за пределы (более 2σ) физиологических колебаний показателя для данного вида животных [4]. Пороговые концентрации считали различными, если кратность отличия составила 1,5-2. «Удваивающую концентрацию», рассчитывали по модифицированной нами формуле В.С.Журкова и Л.П.Сычевой:

$$УК = (2 \cdot \bar{X}_{\text{контр.}} \cdot Lim_{sp}) : \bar{X}_{Limsp}$$

где \bar{X} - показатель в контроле и при пороговой концентрации специфического действия Lim_{sp} . Для расчета УК использовали показатели, увеличивающиеся с ростом концентрации.

Результаты и их обсуждение

Изучение мутагенного эффекта ис-

следуемых веществ позволило установить лимитирующие признаки эффекта и пороговые концентрации. В табл.1 приведены признаки, величина которых достоверно отличается от контроля, и уровни пороговых концентраций мутагенного эффекта.

Таблица 1

Пороговые концентрации и лимитирующие признаки мутагенного воздействия на клетки костного мозга самцов лабораторных животных

Однократное воздействие				Многokратное воздействие			
Вещество	Показатель	C, мг/м ³	Lim _{mut ac}	Вещество	Показатель	C, мг/м ³	Lim _{mut ch}
Крептан*	АМ	42,8	+	Крептан*	ММ	31,9	+
Фитон*	АМ, ММ	54,2	+	Фитон*	АМ	23,8	+
ББА*	АМ	55,0	+	ЭДМА***	Не установлен для концентрации менее 42,8 мг/м ³		
	АМ, ММ	195,0			ФБС*	АМ	30,6
ФБА*	АМ	195,0	+			АМ	142,0

ТЭА*	АМ, ММ	240	+	ТХМ-4П*	АМ	19,3	+
					АМ, ММ	76,1	
	АМ, ММ	1346		Неопинамин**	АМ, ММ	24,0	+
				Сульфон***	АМ	13,3	+
				АМ	31,7		

Примечание: лабораторные животные, использованные в опыте: * – белые крысы, ** – белые мыши, *** – мыши линии Black-6.

Как видно из табл. 1, при однократном воздействии показатель АМ выступает в роли лимитирующего во всех случаях, а в двух случаях (фитон и ТЭА) в сочетании с показателем ММ. При многократном воздействии АМ также как правило является лимитирующим показателем мутагенного эффекта; для неопинамина в сочетании с

показателем ММ. Лишь в одном случае при исследовании крептана показатель ММ явился более информативным.

Исследована линейная зависимость показателей АМ и ММ от концентрации после однократного и многократного ингаляционного действия исследуемых веществ с 95%-ным уровнем достоверности (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость доли aberrantных метафаз (АМ) и числа мутаций на 1 aberrantную метафазу (ММ) от концентрации вещества после однократного и многократного ингаляционного воздействия

Токсикант	Зависимость показателя мутагенной активности от концентрации (С)	Коэффициент детерминации
Однократное воздействие		
Фитон (крысы)	АМ = 0,0736С + 0,4218	1,00 (p<0,05)
	ММ = 0,1828С + 0,279	0,98
Крептан (крысы)	АМ = 0,0472С + 0,3703	1,00 (p<0,05)
	ММ = 0,0627С + 0,964	0,98
Триэтилортоацетат (крысы)	АМ = 0,02С + 0,6019	0,96 (p<0,05)
	ММ = 0,0013С + 0,9713	0,95
3-бромбензальдегид (крысы)	АМ = 0,035С + 3,0922	0,94
	ММ = 0,0017С + 1,0378	0,78
3-феноксibenзальдегид (крысы)	АМ = 0,0162С + 2,8598	0,83
	ММ = 0,0002С + 1,0305	0,18
Многократное воздействие		
Фитон (крысы)	АМ = 0,0171С + 1,8948	0,85
	ММ = 0,0009С + 1,1994	0,65
Крептан (крысы)	АМ = 0,0056С + 1,9924	0,31
	ММ = 0,0135С + 1,1906	0,96 (p<0,05)
3-Феноксibenзиловый спирт (крысы)	АМ = 0,0092С + 1,5404	0,89
	ММ = 0,0092С + 0,9263	0,98 (p<0,05)
1,1,1-Трихлор-4-метил-4-	АМ = 0,0377С + 1,6804	0,63

пентен-2-ол (крысы)	MM = 0,0175C + 0,9545	1,00 (p<0,05)
Этилдиметилакрилат (мыши Black-6)	AM = 0,006C + 0,9295	0,95
	MM = 0,0049C + 1,3175	1,00 (p<0,05)
Изопентиловый эфир паратолуолсульфиновой кислоты (мыши Black-6)	AM = 0,1461C + 1,1588	0,97
	MM = - 0,0018C + 1,236	0,67
Неопинамин (белые мыши)	AM = 0,0694C + 0,9782	0,96 (p<0,05)
	MM = 0,0169C + 1,1861	0,94 (p<0,05)

Как показано в табл. 2, линейная зависимость хотя бы одного из показателей мутагенной активности от концентрации на 95%-ном уровне значимости выявлена для всех исследованных веществ (кроме ББА, ФБА и сульфона), что позволяет предполагать их канцерогенную активность. Предположение о канцерогенности фитона также нельзя считать определенным, поскольку линейная зависимость на 95%-ном уровне значимости отсутствует при многократном воздействии данного вещества.

При однократном воздействии 95%-ный уровень значимости обнаружен для линейных зависимостей показателя AM от концентраций фитона,

крептана и ТЭА. Анализ коэффициентов при C в уравнениях линейной зависимости показателей мутагенной активности от концентрации веществ позволил распределить исследованные вещества в убывающей последовательности мутагенной активности по показателю AM: фитон (0,0736) > крептан (0,0472) > ББА (0,035) > ТЭА (0,02) > ФБА (0,0162); по показателю MM: фитон (0,1828) > крептан (0,0627) > ББА (0,0017) > ТЭА (0,0013) > ФБА (0,0002). Таким образом, при однократном воздействии ряды химических веществ по обоим показателям мутагенной активности совпадают.

Таблица 3

Пороговые концентрации и лимитирующие признаки гонадотоксического воздействия на гонады самцов и самок лабораторных животных

Вещество	Самцы			Самки		
	Показатель	C, мг/м ³	Lim _{gon}	Показатель	C, мг/м ³	Lim _{gon}
ББА (однократно)	АСп	40,7	+	Не исследовали		
МХП (однократно)	МСп	255,5	+	Не установлен до 710 мг/м ³		
	АСп, МСп	710				
Крептан (однократно)	Т подв.	42,8	+	Не исследовали		
Фитон (однократно)	Не установлен до 54,2 мг/м ³			КМ _я *	40,3	+
Крептан (многократно)	АСп, Т подв., НИС	31,9	+	ЭЦ	22,7	+
Фитон (многократно)	АСп, КСЭ, КДСМ,	23,8	+	АТ	23,4	+
				АТ, ЭЦ, РФ	74,6	
ЭДМА (многократно)	АСп, МСп, КМ, ИС,	125,5	+	РФ	125,5	+
ОМТГФИ (многократно)	Не исследовали			ЭЦ, БС, РФ, ЗФ, АТ	21,7	+
ФБС (много-	НИС	30,6	+	ЭЦ	31,8	+

кратно)	НИС, ИС, АСп	142,0				
ТХМ-4П (мно- гократно)	НИС	19,3	+	Не установлен до 51,8 мг/м ³		
	АСп, НИС	71,6				
Неопинамин (многократно)	НИС	10,2	+	ЭЦ, БС, ПФ, АТ	24,0	+
	АСп, МСп, НИС, ИС	24,0				
Сульфон (мно- гократно)	Т подв.*	31,7	+	КМ _я , ЗФ, АТ, ЖТ	31,7	+

При многократном воздействии 95%-ный уровень значимости обнаружен для линейных зависимостей показателя ММ от концентрации ряда веществ (крептана, ФБС, ТХМ-4П, ЭДТА), а в сочетании с показателем АМ – от концентрации неопинамина. Для фитона и сульфона 95%-ный уровень значимости линейной зависимости показателей мутагенеза от концентрации не выявлен. По величине коэффициента при С в линейном уравнении последовательность веществ по мутагенной активности имеет иной вид, а именно, по показателю АМ: сульфон (0,1461) > неопинамин (0,0694) > ТХМ-4П (0,0377) > фитон (0,0171) > ФБС (0,0092) > ЭДМА (0,006) > крептан (0,0056); по показателю ММ: ТХМ-4П (0,0175) > неопинамин (0,0169) > крептан (0,0135) > ФБС (0,0092) > ЭДМА (0,0049) > сульфон (0,0018) > фитон (0,0009). Таким образом, при многократном воздействии, в отличие от однократного, отмечена достоверная линейная зависимость показателя ММ от концентраций веществ; последовательность химических веществ по разным показателям мутагенной активности не совпадает. Пороговые концентрации и лимитирующие признаки токсического действия на гонады самцов и самок лабораторных животных представлены в табл. 3, из которой видно, что однократное воздействие химических веществ в пороговой концентрации вызывает достоверное изменение какого-либо одного признака гонадотоксичности. При этом проявляется половая специфичность гонадотропности.

Так, МХП проявляет большую токсичность по отношению к гонадам самцов (в концентрации 255,5 мг/м³ вызывает изменение одного признака, 710 мг/м³ – трех), но даже последняя не вызывает достоверных морфологических или функциональных отклонений у самок. Фитон, наоборот, в исследуемом диапазоне концентраций (до 54,2 мг/м³) не действует на гонады самцов, но в концентрации 40,3 мг/м³ достоверно увеличивает коэффициент массы яичников, что, видимо, обусловлено их отеком.

После многократного воздействия веществ большая чувствительность гонад самцов по сравнению с самками установлена к ТХМ-4П и неопинамину. ТХМ-4П (19,3 мг/м³) и неопинамин (10,2 мг/м³) снижают способность самцов к оплодотворению, в то время как у самок неопинамин вызывает изменения в состоянии гонад при концентрации вдвое большей, а ТХМ-4П не вызывает морфофункциональных изменений гонад самок в концентрации вплоть до 51,8 мг/м³. Если принять количество достоверно измененных морфо-функциональных признаков гонадотоксичности при воздействии равных концентраций в качестве критерия чувствительности гонад животных разных полов к токсическому воздействию химических веществ, то можно заключить, что гонады самцов животных проявляют большую чувствительность чем гонады самок. Так, пороговые концентрации крептана, фитона, ЭДМА и ФБС вызвали изменения трех признаков у самцов против одного у самок, и только

сульфон вызвал изменения четырех признаков состояния гонад у самок против одного у самцов. Более того, единственный признак токсичности сульфона в отношении гонад самцов – время подвижности сперматозоидов (в табл. 2 отмечен значком *) достоверно увеличивается после многократного воздействия, в то время как под действием других токсических веществ отмечена тенденция к снижению времени подвижности сперматозоидов.

Анализ специфичности гонадотоксического воздействия в отношении определенного показателя позволил выявить наиболее чувствительные из них – доля аномальных сперматозоидов (АСп) у самцов и доля неоплодотворенных ими интактных самок (НИС), а также продолжительность эстрального цикла (ЭЦ) у самок. Показатель АСП достоверно увеличивается после токсического ингаляционного воздействия восьми веществ при установлении порога гонадотоксичности для самцов. АСП в 50% случаев является лимитирующим признаком гонадотоксичности (крептан, фитон, ЭДМА и БА), в других случаях достигает достоверного уровня отличия при более высоких концентрациях веществ (МХП, ФБС, ТХМ-4П и неопинамин). Кроме того, АСП является единственным лимитирующим признаком гонадотоксичности после однократного воздействия БА. В других случаях лимитирующий показатель АСП сочетается с другими морфофункциональными признаками: при многократном воздействии крептана – со снижением времени подвижности сперматозоидов (Т подв.) и увеличением доли неоплодотворенных интактных самок (НИС); фитона – с увеличением доли канальцев со слущенным эпителием (КСЭ) и 12-ой стадией мейоза (КДСМ); ЭДМА – с увеличением доли мертвых сперматозоидов (МСП), со снижением коэффициента массы се-

менников (КМС) и индекса сперматогенеза (ИС).

Увеличение НИС является лимитирующим признаком при установлении пороговых концентраций четырех химических веществ, стабильно увеличивающийся с ростом концентрации. Важно отметить, что снижение способности к оплодотворению является единственным признаком гонадотоксичности после многократного воздействия трех веществ (неопинамина, ТХМ-4П и ФБС) и только при большей концентрации вещества проявляются морфологические признаки повреждения сперматозоидов, такие как увеличение доли аномальных и/или мертвых сперматозоидов, и снижение индекса сперматогенеза.

Показатель Т подвижности сперматозоидов достоверно снижается только под действием крептана после однократного воздействия и является единственным лимитирующим признаком при установлении пороговой концентрации гонадотоксичности этого вещества. После многократного воздействия сульфона время подвижности сперматозоидов также является единственным признаком гонадотоксичности, достоверное отличие которого установлено при концентрации 31,7 мг/м³.

Лимитирующими признаками токсического действия веществ на гонады самок чаще является увеличение доли атрезирующих фолликулов и атретических тел (фитон, ОМТГФИ, неопинамин и сульфон) и увеличение продолжительности эстрального цикла (крептан, ФБС и ОМТГФИ). Крептан и ФБС в пороговой концентрации достоверно влияют только на эстральный цикл. ЭДМА и ОМТГФИ снижают долю растущих фолликулов, причем для ЭДМА РФ – это единственный показатель, по которому установлен порог гонадотоксического действия на самцов.

Сравнение пороговых concentra-

ций веществ по мутагенному и гонадотоксическому эффектам показало, что для сульфона порог мутагенного эффекта ниже гонадотоксического ($Lim_{gon}/Lim_{mut}=31,7/13,3=2,4$) и неопинамина порог гонадотоксического эффекта (в отношении самцов) ниже мутагенного ($Lim_{mut}/Lim_{gon}=24,0/10,2=2,4$). В остальных случаях пороги совпадают.

Выраженность мутагенного эффекта по показателю $УК_{AM}$ при однократном воздействии позволяют представить исследованные вещества в ряду убывания мутагенного эффекта следующим образом: фитон (9,9) \geq крептан (14,3) $>$ ББА (39,7) $>$ ТЭА (67,4) $>$ ФБА (130). При ранжировании веществ по $УК_{MM}$ отмечена та же тенденция: фитон (8,3) $>$ ББА (293,2) \geq ТЭА (369,23).

При многократном воздействии мутагенность по $УК_{AM}$ снижается в ряду: ТХМ-4П (13,3) \approx сульфен (14,8) \geq неопинамин (20,8) $>$ (фитон (38,4) = ФБС (38,5); по $УК_{MM}$: неопинамин (36,2) \geq крептан (45,1) и неопинамин (36,2) $>$ ТХМ-4П (66,2). Как видно, при многократном воздействии последовательность веществ в рядах убывания мутагенной активности по показателям $УК_{AM}$ и $УК_{MM}$ не совпадает.

Однако основываясь на формуле

расчета УК можно утверждать, что мутагенный эффект наиболее выражен в показателе AM, что подтверждается и тем, что в 10 случаях из 11 показатель AM выступает в роли лимитирующего признака для Lim_{mut} (табл.1). Степень выраженности мутагенного эффекта по $УК_{AM}$ и $УК_{MM}$ в ряду веществ фитон, ББА и ТЭА совпадает при однократном воздействии, однако если для фитона $УК_{AM}$ и $УК_{MM}$ практически равны, то для ТЭА и ББА $УК_{MM}$ превышает $УК_{AM}$ в 5,5 и 7,4 раз, соответственно. Значимость парной корреляции для значений УК и Lim не превышает 95% уровня при значениях коэффициентов корреляции по показателям AM 0,79 и MM 0,78, что говорит о значительном вкладе в вариабельность УК кратности превышения лимитирующих признаков фонового уровня. Удвоенная концентрация гонадотоксического эффекта исследованных химических веществ рассчитана по трем наиболее часто встречающимся лимитирующим показателям, величины которых с ростом концентрации вещества увеличиваются (доля аномальных сперматозоидов, доля неплодотворенных интактных самок и продолжительность эстрального цикла) (табл. 4).

Таблица 4

Удвоенные концентрации химических веществ, вызывающие достоверное изменение признака гонадотоксичности при многократном воздействии

Вещество	$УК_{ACn}(Lim_{gon})$	$УК_{HIC}(Lim_{gon})$	$УК_{ЭЦ}(Lim_{gon})$
Фитон	6,1 (23,8)	35,7 (23,8)	46,1 (23,4)
Крептан	17,5 (31,9)	39,0 (31,9)	40,0 (22,7)
ЭДМА	106,8 (125,5)	-	-
Неопинамин	-	4,5 (10,2)	44,4 (24,0)
ТХМ-4П	-	6,2 (19,3)	-
ФБС	-	20,4 (30,6)	50,6 (31,8)
ОМТГФИ	-	-	31,4 (21,7)

Как видно из табл. 4, по величине $УК_{ACn}$ гонадотоксичность снижается в ряду фитона $>$ крептан $>$ ЭДМА, что подтверждается величинами $УК_{AM}$ му-

тагенной активности этих веществ при однократном воздействии; по величине $УК_{HIC}$ – в ряду неопинамин \geq ТХМ-4П $>$ ФБС $>$ фитон \geq крептан. Величины

УК_{ЭЦ} достаточно близки для всех исследованных веществ, из них наибольшую гонадотоксичность в отношении самок проявляет ОМТГФИ, наименьшую ФБС.

Следует отметить сильную корреляцию на 95%-ном уровне достоверности между величинами УК_{АСп}, УК_{НИС} и пороговой концентрацией веществ Lim_{сп} ($r=1$ $p=0,02$; $r=0,87$ $p=0,05$). Корреляция УК_{ЭЦ} с Lim_{гон} не достоверна ($r=0,76$ $p=0,13$).

Выводы

1. «Доля aberrантных метафаз» выступает в роли лимитирующего показателя для установления порога мутагенного действия исследованных веществ (исключая крептан при многократном воздействии). Для характеристики мутагенности веществ при однократном воздействии характерна линейная зависимость от концентрации химического вещества показателя «доля aberrантных метафаз» (АМ), для многократного – «число хромосомных aberrаций на одну aberrантную метафазу» (ММ). Линейная зависимость хотя бы одного из показателей мутагенности большинства исследованных веществ (кроме БА, ФБА и сульфона) от концентрации позволяет предполагать их канцерогенную активность.

2. Однократное воздействие химических веществ в пороговой концентрации вызывает достоверное изменение какого-либо одного признака гонадотоксичности, при этом проявляется половая специфичность гонадотропности. Гонады самцов проявляют большую чувствительность к многократному ингаляционному воздействию в пороговых концентрациях ТХМ-4П, крептана, фитона, ЭДМА и ФБС, гонады самок – сульфона. Сульфон обладает избирательным мутагенным действием по сравнению с гонадотоксическим, неопинамин – гонадотоксическим, но

только в отношении самцов. Наиболее чувствительными показателями гонадотоксичности для самцов являются доля аномальных сперматозоидов и процент неоплодотворенных интактных самок, а для самок – длительность эстрального цикла.

3. При однократном воздействии линейная зависимость показателей мутагенности от концентрации, удвоенная концентрация и порог воздействия позволяют распределить химические вещества по мутагенной активности в: крептан, фитон > БА > ТЭА, ФБА. При многократном воздействии химические вещества проявляют различную степень мутагенного и гонадотоксического эффекта в зависимости от исследуемого показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение микроядерных тестов для выявления мутагенов и канцерогенов. Журков В.С., Сычева Л.П. // Вестник РАМН. – 1997. – №7. – С.14-18.
2. К вопросу о генетико-гигиенической классификации химических мутагенов. Кузьменко Н.М. // Гигиена и санитария: 1978.- №11.- С.82-87.
3. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980.
4. Методы установления допустимых уровней воздействия профессиональных вредностей. – Женева: ВОЗ, 1978. – 77 с. – М., 1978.
5. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования. – М., 1978.
6. Временные методические рекомендации по оценке потенциальной мутагенной опасности пестицидов. Пилинская М.А., Куринный А.И. – М., 1980.-10 с.
7. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ// Гигиенические критерии состояния окружаю-

- щей среды №51. – Женева: ВОЗ, 1989. – 212 с.
8. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических веществ. Саноцкий И.В., Уланова И.П. М.: Медицина, 1975 – 328 с.
9. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. – М.: Медицина, 1979. – 217 с.
10. Сычева Л.П. Научное обоснование и разработка системы оценки мутагенного эффекта химических загрязнений окружающей среды у млекопитающих in vivo с учетом органной специфичности: автореф. дис. доктора биол. наук – М., 2002. – 46 с.

THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF CHEMICAL SUBSTANCES BY THEIR DISTANT EFFECTS THAT ARE INTRODUCED TO THE ANIMALS' ORGANISM BY MEANS OF INHALATION

L.V. Maksimenko

The article is devoted to the study of toxicological effect of a number of pesticides and inters of their synthesis upon experimental animals' organisms: white mice, Black -6 mice and white rats. The author also investigates mutagenic and gonadotoxic effects.