

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербургский государственный санитарно-гигиенический
медицинский институт

На правах рукописи

ОМЕЛЬЯНЧИК

Михаил Степанович

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ
ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА
РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И ПОТОМСТВО
ЭТАНОЛА ПРИ ЕГО ПРОИЗВОДСТВЕ

14.00.07 - гигиена

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург - 1993

Работа выполнена на кафедре общей гигиены и экологии
Гродненского государственного медицинского института.

Научные консультанты:

заслуженный деятель науки, член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор В. Г. АРТАМОНОВА
доктор медицинских наук, профессор А. А. ПУЗЫРЕВ

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАЕН,
докт. мед. наук, профессор Г. В. СЕЛЮЖИЦКИЙ
академик РАМН, докт. мед. наук,
профессор Л. А. ТИУНОВ
докт. мед. наук, профессор Г. Н. НОВОЖИЛОВ

Ведущее учреждение: Санкт-Петербургский научно-исследо-
вательский институт гигиены труда и
профессиональных заболеваний.

Защита диссертации состоится 24 июня 1993 г.
в 13 часов на заседании специализированного Совета
Д. 084. 21. 01 при Санкт-Петербургском государственном санитар-
но-гигиеническом медицинском институте (195067, Санкт-Петер-
бург, Пискаревский проспект, д. 47).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петер-
бургского санитарно-гигиенического медицинского института.

Автореферат разослан 17 мая 1993 года.

Ученый секретарь

специализированного Совета
докт. мед. наук, профессор

А. Н. ИГНАТЮК

проблемы. Каждое цивилизованное государство, стремящееся к активной политике развития и процветания, проявляет заботу о здоровье нации и ее будущих поколений. В то же время забота о здоровье и долголетии человека должна начинаться задолго до его рождения, так как здоровье потомства во многом определяется здоровьем матери, организм которой может подвергаться воздействию разнообразных неблагоприятных факторов окружающей среды - социальных, экономических, морально-нравственных, экологических и других.

С гигиенических позиций чрезвычайную актуальность представляют исследования влияния на организм экологических факторов, многие из которых всесторонне изучены или интенсивно изучаются (В. Г. Артамонова с соавт., 1992; Н. Ф. Измеров с соавт., 1991; А. А. Каспаров, А. И. Корбакова, 1986; Л. А. Тиунов, 1986; И. В. Саночкин с соавт., 1990; Г. В. Селюжицкий с соавт., 1992 и др.). И без того напряженная экологическая обстановка, усугубившаяся радиоактивным загрязнением обширных территорий Республики Беларусь, Украины и Российской Федерации, повсеместное снижение рождаемости с сокращением естественного прироста населения выдвигают вопросы изучения влияния факторов окружающей среды на женский организм, его репродуктивную функцию и потомство в число первоочередных.

Широкое участие женщин в различных отраслях народного хозяйства, не исключая и работу на предприятиях с вредными условиями труда, возможность воздействия на организм с учетом непосредственных и отдаленных последствий специфических и неспецифических факторов производства требуют их гигиенического нормирования (З. А. Волкова с соавт., 1986; И. П. Уланова с соавт., 1986 и др.). Это тем более важно, что в последние годы все актуальнее становится проблема донозологической гигиенической диагностики (Г. И. Сидоренко с соавт., 1992; М. П. Захарченко с соавт., 1992). Вместе с тем состояние компенсаторно-приспособительных механизмов у работающих, особенно адаптации к химическим факторам окружающей среды, процессы адаптации в период эмбриогенеза и раннего постнатального развития изучены недостаточно. При этом необходимо иметь в виду, что ответные реакции, характер и степень их выраженности зависят не только от интенсивности, дозы или силы раздражителей, но и от состояния организма (толерантность, им-

мунная защита, переутомление, беременность и др.).

Среди разнообразных факторов, которые оказывают негативное влияние на организм, наиболее обширную группу занимают химические. Отдельные элементы, их соединения или группы веществ могут содержаться в окружающей, в том числе и производственной среде во всех агрегатных состояниях, поступаая в организм различными путями, что обуславливает особенности воздействия. Если многие последствия перорального поступления этилового спирта в организм досконально изучены (И. П. Анохина с соавт., 1987, 1989; Ю. В. Буров с соавт., 1985, 1987; Г. В. Морозов, 1984, 1987; Ю. М. Островский, 1988, 1990; Л. Ф. Панченко с соавт., 1987, 1992; R. D. Batt, 1983 и др.), то ингаляционное воздействие исследовано явно недостаточно (М. Б. Аннамухамедов с соавт., 1986; Г. М. Арутюнян, 1986; А. Е. Успенский, 1984).

В то же время в некоторых производственных условиях этанол может содержаться в воздухе в виде паров и поступать в организм работающих, в том числе и женщин при дыхании. Особенностью ингаляционного поступления является то, что, всасываясь в легкие, этиловый спирт доставляется к органам и тканям в необезвреженном состоянии, минуя печеночный барьер, а при беременности - и к плоду, легко проникая через плаценту. Невозможность при этом исключения в производственной или бытовой обстановке приема алкоголя обуславливает комплексность воздействия, что вообще не изучено. Не исследована степень выраженности изменений в организме матери и плода от толерантности материнского организма к этанолу. Практический интерес представляет изучение отношения к этанолу антенатально алкоголизированного потомства в постнатальном периоде, что на фоне широкой рекламы в последнее время алкогольных напитков немаловажно для противостояния "алкогольному геноциду". И наконец, пока не предпринимались попытки прогнозирования отдаленных последствий ингаляционного воздействия малых доз этанола на репродуктивную функцию и потомство с выявлением диагностических показателей, что особенно важно для детей с отягощенной алкоголем наследственностью в отношении перспективы проведения с самого раннего возраста комплекса оздоровительных и воспитательных мероприятий для профилактики многочисленных нарушений здоровья, физического и умственного развития.

Цель и задачи исследования. Основной целью исследования

являлось экспериментальное обоснование гигиенического прогнозирования отдаленных последствий воздействия на репродуктивную функцию и потомство этанола при его производстве.

Для реализации поставленной цели планировалось решить следующие задачи:

- изучить технологию этанола и условия труда на спиртзаводах с выявлением специфических для спиртового производства факторов и степени их интенсивности;

- апробировать в экспериментальных условиях с использованием эмбриологического метода принятую в настоящее время ЦАК этанола для воздуха рабочей зоны производственных помещений с учетом толерантности организма животных к алкоголю;

- проанализировать степень выраженности негативного влияния на репродуктивную функцию крыс и антенатальное развитие потомства различных способов алкоголизации: ингаляционное воздействие при одноименном и перекрестном по толерантности скрещивании, комплексное поступление этанола в организм, длительная пероральная до наступления беременности и последующая ингаляционная алкоголизация при беременности, антенатальная алкоголизация потомства с ингаляционным воздействием при беременности;

- исследовать динамику этанола в крови крыс в течение беременности, его содержание в амниотической жидкости и крови плодов к концу антенатального развития при ингаляционной и комплексной алкоголизации;

- выяснить отношение взрослого антенатально алкоголизированного потомства к алкоголю по толерантности организма, динамике эндогенного этанола в онтогенезе и предпочтению этанола;

- оценить физическое развитие антенатально алкоголизированного потомства в постнатальный период с выявлением возможных аномалий, патологий и нарушений репродуктивной функции;

- с помощью математического анализа по программе BMDP результатов экспериментальных исследований методом шагового дискриминантного анализа дифференцировать прогностические (диагностические) показатели негативного влияния этанола при беременности на потомство.

Научная новизна работы. На основании изучения технологии этанола и условий труда на спиртзаводах установлено, что основной профессиональной вредностью в спиртовом производстве является

постоянное загрязнение воздуха рабочей зоны производственных помещений парами этанола, концентрации которого в ряде отделений многократно превышают ПДК. Недостаточная пространственная изоляция помещений и подача при вентиляции воздуха без предварительной химической очистки обуславливают перекрестное загрязнение этанолом воздуха цехов.

В экспериментальных исследованиях показано, что принятая в настоящее время ПДК этанола для воздуха производственных помещений оказалась действующей на материнский организм при беременности, репродуктивную функцию крыс и антенатальное развитие потомства. Впервые выявлена зависимость интенсивности ингаляционного воздействия малых доз этанола от толерантности материнского организма к алкоголю, что подтверждено и многофакторным анализом на ЭВМ. Новыми являются данные о различном уровне физического развития и степени оксификации костей скелета в антенатальный период у плодов высокотолерантных, промежуточных и низкотолерантных к этанолу контрольных животных.

Впервые с использованием эмбриологического метода проведено всестороннее углубленное исследование репродуктивной функции и антенатального развития потомства при различных способах алкоголизации: ингаляционное воздействие при одноименном и перекрестном по толерантности скрещивании, комплексное поступление этанола в организм, длительная пероральная до наступления беременности и последующая ингаляционная алкоголизация при беременности, антенатальная алкоголизация потомства с последующим ингаляционным воздействием при беременности. Получены новые данные о максимальном негативном эффекте влияния небольших количеств этанола в постнатальном периоде у антенатально алкоголизированного потомства.

Несомненна новизна последствий ингаляционного воздействия этанола при беременности на постнатальное развитие потомства. У крысят наблюдалась задержка физического развития, трофические расстройства, случаи уродств, различные виды патологии, снижалась продолжительность жизни, в половозрелом возрасте нарушалась репродуктивная функция и, что чрезвычайно важно, изменялось отношение к этанолу с повышением толерантности организма, патологической динамикой уровня эндогенного этанола в онтогенезе и предпочтением раствора этанола воде в условиях свободного выбора.

Проанализирована динамика содержания эндогенного этанола в крови intactных крыс в течение беременности. Впервые установлено, что периодическое ингаляционное поступление этанола на уровне ПДК для воздуха производственных помещений сопровождается его кумуляцией к концу беременности в материнском организме, амниотической жидкости и организме плодов.

Впервые дифференцированы прогностические показатели у потомства вследствие отрицательного влияния малых доз этанола при беременности. Обнаруживаемая при этом асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей трактуется как ранний симптом алкогольного синдрома плода в эксперименте.

Экспериментальная модель с воздействием этанола при беременности с учетом толерантности организма к алкоголю предлагается в качестве ускоренного высокочувствительного способа выявления порогового действия этанола. По отсутствию закладок окостенения костей дистальных отделов конечностей разработан высокочувствительный способ обнаружения отрицательного влияния малых доз этанола на антенатальное развитие плода.

Впервые периодическое ингаляционное воздействие этанола в небольших концентрациях при беременности предлагается как способ экспериментального моделирования врожденного пристрастия к алкоголю у потомства.

Теоретическая и практическая значимость работы. Дана гигиеническая оценка условий труда в спиртовом производстве с указанием в качестве основной профессиональной вредности постоянного загрязнения воздуха производственных помещений парами этанола. Выявлены способствующие химическому загрязнению факторы (недостаточная герметичность аппаратуры и оборудования, отсутствие надежной пространственной изоляции цехов и предварительной очистки подаваемого при вентиляции воздуха), что позволяет проведением санитарно-технических мероприятий значительно снизить содержание этанола в воздушной среде помещений спиртзаводов.

Результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют, что принятая ПДК этанола для воздуха рабочей зоны производственных помещений оказалась действующей на материнский организм при беременности и антенатальное развитие потомства. Полученные материалы служат обоснованием пересмотра ПДК в сторону снижения. Данные углубленных экспериментальных наблюдений за раз-

вити́ем антенатально́ алко́голизи́рованного по́томства в по́стнатальны́й пери́од и его́ отноше́нием к этано́лу подтве́рждают неблагоприя́тное влия́ние ингаляцио́нного по́ступле́ния ма́лых до́з этано́ла при бере́менности, созда́вая чрезвы́чайную о́пасность фо́рмирования по́томства по́тенсиальных алко́голиков. Не исключа́но до́полнительное зако́нодательное о́граниче́ние испо́льзования в о́тдельных произво́дствах, где в возду́хе рабо́чей зо́ны помеще́ний соде́ржится этано́л, тру́да же́нщин деторо́дного возрас́та с це́лью сохрани́тия здоро́вья бу́дущих поколе́ний, что на фо́не сни́жения рожда́емости для Бе́ларуси и бо́льшинства стра́н СНГ! вельма́ актуа́льно.

Выя́вленная за́висимость уров́ня физи́ческого разви́тия по́томства от то́лерантно́сти мате́ринского орга́нзма к этано́лу у инта́ктных жи́вотных и тем бо́лее нео́динаковая сте́пень выра́женности наруше́ний у пло́дов и кры́с при ингаляцио́нном влия́нии не́больших ко́личеств этано́ла расши́ряют предста́вления о́ генети́ческой детерми́нированности осо́бенностей метабо́лических проце́ссов и разли́чной отве́тной компенсато́рно-защитно́й реакци́и при возде́йствии экзо́генного факто́ра равно́й интенсивно́сти. С э́тих пози́ций не то́лько теорети́ческий интере́с, но и пра́ктическую значимо́сть предста́вляет да́льнейшее изу́чение пато́геза разви́тия мощно́го спале́чного проце́сса преимущест́венно в брю́шной по́лости при ингаляцио́нном по́ступле́нии не́больших ко́личеств этано́ла во вре́мя бере́менности че́рез 2-3 неде́ли по́сле внутривру́шинного введе́ния индикато́рной до́зы при о́тборе на то́лерантно́сть, что потре́бует разрабо́тки профи́лактических ме́роприя́тий.

Несо́мненна значимо́сть обнару́женного фено́мена кумуля́ции этано́ла при его́ ингаляцио́нном по́ступле́нии на уров́не ПДК в мате́ринском орга́нзме к ко́нцу бере́менности, в амниотиче́ской жи́дкости и кро́ви пло́дов. По́лученные све́дения мо́гут бы́ть испо́льзованы для расши́фровки пато́генети́ческих меха́низмов мно́гочисленны́х наруше́ний у по́томства в антенатальном и по́стнатальном разви́тии.

Резу́льтаты моде́лирования мно́гочисленны́х ситуа́ций при разли́чных спосо́бах алко́голиза́ции с привле́чением дан́ных биохи́мических и гисто́логических иссле́дований жи́зненно ва́жных орга́нов указа́ывают на мно́гофакто́рный ха́рактер фо́рмирования поли́морфизма́ пато́логических наруше́ний в орга́нзме мате́ри и пло́да.

Вельма́ ценным мо́жно счита́ть эксспе́риментальное выя́вление разви́вающейся вследст́вие ингаляцио́нного возде́йствия ма́лых до́з этано́ла при бере́менности диспро́порции в о́костене́нии ко́стей ске́лета у

плодов. Обнаруживаемая наиболее часто при этом асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей, подтвержденная статистически и с помощью шагового дискриминантного анализа, трактуется как ранний симптом алкогольного синдрома плода в эксперименте, ранее не описанный в литературе. Планируемые обследования детей с отягощенной алкоголизмом наследственностью в случае выявления этого симптома позволят путем проведения воспитательных и оздоровительных мероприятий в раннем возрасте корректировать неблагоприятные последствия алкоголизации родителей.

Предложены высокочувствительные способы выявления порогового действия этанола на организм и обнаружения отрицательного влияния малых доз алкоголя на антенатальное развитие плода в эксперименте.

Выполненные экспериментальные исследования свидетельствуют, что используемая в настоящее время ПДК этанола для воздуха рабочей зоны производственных помещений не только оказалась действующей на материнский организм при беременности, его репродуктивную функцию и антенатальное развитие плода, но и способна изменять отношение потомства к алкоголю в постнатальном периоде. Последнее рекомендуется как способ экспериментального моделирования врожденного пристрастия к алкоголю у потомства, что оформлено и представлено в виде заявки на изобретение в "Белгоспатент" при Совете Министров Республики Беларусь.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В промышленном производстве этилового спирта на организм работающих оказывает влияние ряд факторов, основным из которых, специфическим для спиртового производства является химический - загрязнение воздуха производственных помещений парами этанола. Постоянное наличие этанола в воздухе обуславливает его ингаляционное поступление в организм работающих, в том числе и женщин не только вне, но и во время беременности и не исключает возможности комплексного воздействия.

2. Принятая в настоящее время ПДК этанола для воздуха рабочей зоны производственных помещений оказалась действующей на материнский организм при беременности и на плод в эксперименте вследствие кумуляции этанола. Степень выраженности и направленность изменений зависят от толерантности материнского организма к алкоголю, что подтверждено и многофакторным анализом.

3. У антенатально алкоголизированного потомства крыс в пост-

натальный период выявляются различные виды патологии, в большинстве случаев идентичные проявлениям алкогольного синдрома плода у человека, нарушается репродуктивная функция, изменяется отношение к этанолу, что создает чрезвычайную опасность формирования потомства потенциальных алкоголиков.

4. Усугубляют негативное влияние ингаляционного воздействия небольших доз этанола при беременности дополнительное пероральное введение алкоголя, предварительная алкоголизация до беременности и перекрестное по толерантности скрещивание, хотя в ряде случаев при этом тератогенный эффект этанола снижается вследствие повышенной антенатальной гибели потомства.

5. Прогнозирование с использованием дискриминантного анализа позволяет выявить диагностические показатели у потомства с целью дифференцированного разделения на группы в зависимости от интенсивности воздействия факторов производственной среды и проведения необходимых профилактических мероприятий.

6. Периодическое ингаляционное воздействие малых доз этанола при беременности проявляется диспропорцией в оксификации костей скелета плодов. Наиболее часто обнаруживаемая асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей предлагается как ранний, не описанный в литературе симптом алкогольного синдрома плода в эксперименте.

Внедрения. Разработанная информационная справка "Охрана труда женщин в производстве этанола" утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, издана Республиканским отделом медицинской и медико-технической информации и внедряется на предприятиях по выпуску этилового спирта.

Способ моделирования врожденного пристрастия к алкоголю у потомства представлен в виде заявки на изобретение в "Белгоспатент" при Совете Министров Республики Беларусь. Обнаруженная асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей у антенатально алкоголизированных плодов трактуется как ранний, не описанный в литературе симптом алкогольного синдрома плода и в качестве новых, неизвестных до этого сведений и явлений соответствует включению в недавно существовавший раздел "Открытия". Способы выявления порогового действия этанола на организм с учетом толерантности и обнаружения отрицательного влияния малых доз алкоголя по отсутствию закладок окостенения костей дистальных отделов конеч-

ностей у плодов использованы в лаборатории спиртов и альдегидов Института биохимии АН Беларуси и Центральной научно-исследовательской лаборатории Гродненского медицинского института при изучении метаболизма этанола и последствий алкогольных интоксикаций. Результаты выполненных исследований использовались в 1988-1989 гг. в постоянно действующем кинолектории для беременных женщины при Гродненском областном Доме санитарного просвещения. Результаты и выводы работы используются в учебном процессе на кафедрах общей гигиены и экологии, фармакологии, биологической химии и курса токсикологии военной кафедры Гродненского мединститута, кафедре основ медицинских знаний и охраны здоровья детей Гродненского государственного университета и кафедре профессиональных заболеваний Санкт-Петербургского государственного санитарно-гигиенического медицинского института.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Международном семинаре "Системные механизмы мотиваций" (Суздаль, 1982); Международном симпозиуме "Алкоголизм и наследственность" (Ленинград, 1986); III Международной конференции "Экологическая патология и ее фармакокоррекция" (Чита, 1991); VII Международной конференции "Биохимия и биофизика цитохрома P-450: структура и функция, биотехнологические и экологические аспекты" (Москва, 1991); Международной конференции "Нейрофармакология на рубеже двух тысячелетий" (Санкт-Петербург, 1992); III Всесоюзном симпозиуме "Циклические нуклеотиды" (Канев, 1980); Всесоюзном (VI Гродненском) симпозиуме "Биохимия алкоголизма" (Гродно, 1980); Всесоюзной научной конференции "Медико-биологические проблемы алкоголизма" (Воронеж, 1987); VIII Всесоюзной конференции по медицинской географии "Реализация и пути повышения эффективности медико-географических исследований" (Ленинград, 1991); II Всесоюзной конференции "фармакологическая коррекция гипоксических состояний" (Гродно, 1991); Всесоюзной научной конференции "Методологические и методические проблемы оценки состояния здоровья населения" (Санкт-Петербург, 1992); VIII республиканском объединенном съезде гигиенистов и эпидемиологов "Актуальные вопросы гигиены и эпидемиологии в Белоруссии" (Минск, 1991); областной научно-практической конференции "Экология и профилактическая медицина" (Гродно, 1992); итоговых научных конференциях Гродненского мединститута (1991, 1992); I республиканской конференции "Информатика в здраво-

охранении" (Минск, 1992).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 работ, в том числе 8 - в зарубежных и международных изданиях.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 94 отечественных и 129 иностранных источников. Материалы диссертации изложены на 437 страницах машинописного текста, содержат 86 таблиц, 40 иллюстрации и 46 приложений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования включают изучение технологии этанола, условий труда на спиртзаводах и экспериментальныи раздел работы. В производственных условиях на 10 спиртзаводах по выпуску спирта-сырца и 2 - по выпуску спирта-ректификата, расположенных в различных районах Гродненской области Республики Беларусь, изучались особенности технологических процессов, ситуационныи и генеральныи планы размещения предприятий, оснащения основных и вспомогательных помещений оборудованием и аппаратурой, анализировался режим работы предприятий и характер выполняемых рабочими трудовых операций. Общепринятыи гигиеническии методами (А. А. Минх, 1973) исследовались условия труда, с помощью аппарата Кротова - бактериальная загрязненность воздуха. Методом газовой хроматографии (А. А. Еваньковская - соавт., 1980) на хроматографе ЛХИ-8 МД определялась степень загрязнения воздуха производственных помещений спиртзаводов парами этанола и его примесей.

Экспериментальная часть работы выполнена на 1270 беспородных белых крысах обоего пола, распределенных по продолжительности наркотического сна после внутрибрюшинного введения 25%-ного раствора этанола на высоко-, низкотолерантную и промежуточную группы (Ю. В. Буров, В. Н. Жуков, 1979). При проведении исследований использован эмбриологический метод А. П. Дыбана и соавт. (1970, 1986). Самки спаривались с самцами одноименных по толерантности к этанолу групп, беременность считалась установленной при выявлении сперматозоидов во влагалищном мазке. С наступлением беременности живот-

ные разделялись на контрольных и опытных в каждой из 3 различных по толерантности группах. Кроме того, для выяснения влияния самого процесса беременности на организм в зависимости от его толерантности в контроле выделены высоко-, низкотолерантная и промежуточная группы крыс без беременности.

Опытные животные с первого дня беременности по 4 часа в день 5 дней в неделю подвергались в затравочной камере ингаляционному воздействию этанола на уровне принятой в настоящее время НКД для воздуха рабочей зоны производственных помещений (1000 мг/м^3). Количество этанола в воздухе затравочной камеры постоянно контролировалось газохроматографически. Высокотолерантным, промежуточным и низкотолерантным опытным самкам II серии для моделирования комплексного воздействия на фоне периодической ингаляционной затравки однократно внутрижелудочно на 8-е сутки беременности вводился этанол в дозе $1,75 \text{ г/кг}$ массы тела. III серии - на 10-е сутки $3,5 \text{ г/кг}$. IV серия посвящена изучению ингаляционного воздействия этанола при перекрестном по толерантности скрещивании: высокотолерантные самки с низкотолерантными самцами, самки промежуточной группы с высокотолерантными самцами, низкотолерантные самки с высокотолерантными самцами. В V серии крысам обоего пола 30-50 дней до одноименного по толерантности спаривания внутрижелудочно ежедневно вводился этанол по $1,75 \text{ г/кг}$ массы тела с последующей ингаляционной затравкой забеременевших самок. Контрольные животные на время затравки опытных помещались в такую же камеру, куда подавался чистый воздух. Остальное время все крысы содержались в условиях вивария на стандартном рационе.

На 20-е сутки беременности, за день до предполагаемых родов, производилась этаназия животных, оценивалось состояние внутренних органов, наличие спячного процесса, интенсивность отложения жира в сальнике и забрюшинном пространстве, после извлечения матки и вскрытия рогов подсчитывалось количество живых, мертвых и резорбированных плодов, мест имплантации, в яичниках - число желтых тел беременности с последующим расчетом показателей репродуктивной функции. Освобожденные из плодных оболочек плоды осматривались под увеличением с целью выявления кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку и аномалий развития, определялась масса тела и кранио-каудальные размеры. Часть плодов, как и внутренние органы самок, фиксирована для гистологических исследований, часть - в 96°

этиловом спирте для исследования скелета на тотальных препаратах после окраски (А. П. Дибан с соавт., 1970, 1986).

Кроме того, в контроле и I экспериментальной серии выделена группа животных для рождения потомства, за развитием которого велось динамическое наблюдение, в половозрелом возрасте определялась толерантность к этанолу, через 2-3 недели производилось одноименное по толерантности скрещивание. Беременные самки из антенатально алкоголизированного потомства, составившие VI серию исследований, подвергались ингаляционному воздействию этанола, на 20-й день беременности забивались с последующим изучением органов, плодов и плацент.

Всего произведено 889 периодических 4-часовых ингаляционных затравок животных этанолом. Оценка изменений в организме самок и репродуктивной функции осуществлялась по 81 показателю, не считая гистологических и биохимических. Произведено исследование 3234 плодов в конце антенатального периода, из которых у 1612 измерена длина закладок окостенения костей скелета на тотальных препаратах. Общее количество показателей по каждому 20-дневному плсду составило 70.

У беременных самок после ингаляционной затравки этанолом и контрольных крыс в печени определялась активность и содержание компонентов монооксигеназной системы, у алкоголизированных перорально и ингаляционно самцов произведено определение по соответствующим методикам показателей транспорта ГАМК через пресинаптические мембраны в отдельных структурах головного мозга. Внутренние органы крыс, плоды и плаценты исследовались гистологически общепринятыми методами (О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий, 1982).

За полученным потомством в количестве 100 крысят от контрольных и 164 - от опытных крыс осуществлялось динамическое наблюдение, в возрасте 2,5-3 месяцев у 40 контрольных и 66 опытных особей проведен отбор по признаку предпочтения этанола или воды в условиях свободного выбора (Ю. М. Островский с соавт., 1976). Для этого каждое животное помещалось в отдельную клетку с двумя нервыми поилками, в одну из которых наливалась вода, во вторую - 5%-ный раствор этанола. Через 48 часов измерялся объем выпитых жидкостей. В связи с различными темпами постнатального развития контрольного и внутриутробно алкоголизированного потомства осуществлялся перерасчет выпитого этанола к объему потребляемой жидкости на массу

тела. После повторного через 2 недели отбора животные разделялись на группы - предпочитающие этанол и предпочитающие воду.

Принимая во внимание, что в экспериментальных условиях изучалось действие этилового спирта, одновременно являющегося метаболитом организма, несомненную значимость представляло исследование как его судьбы в организме после ингаляционного поступления на фоне довольно мощной физиологической нагрузки в виде беременности, так и последствий, в их числе и отдаленных, такого воздействия. В динамике беременности через каждые 5 дней у опытных крыс первых двух серий и у контрольных животных высокотолерантной, промежуточной и низкотолерантной групп отбиралась кровь для определения содержания этанола.

Хорошая проницаемость этанола через плацентарный барьер обуславливала необходимость его исследования не только в амниотической жидкости, но и в крови плодов, для чего после декапитации крыс на 20-й день беременности при вскрытии плодных пузырей отбирались пробы амниотической жидкости, а после перерезки сосудов шен у плодов - пробы крови. Среди последствий антенатальной алкоголизации в постнатальном периоде у потомства можно было предполагать нарушение метаболизма этанола в организме, в связи с чем изучался уровень эндогенного этанола в крови в онтогенезе. С этой целью у крысят как опытных, так и контрольных животных в возрасте 1 день и 2 недели после декапитации и в возрасте 1, 2 и 3 месяца из хвостовых сосудов отбиралась кровь. Отобранные пробы биологического материала (крови крыс в динамике беременности, амниотической жидкости, крови плодов к концу внутриутробного периода и потомства в динамике постнатального развития) исследовались на газовом хроматографе "Биокром-1". На полученных хроматограммах по высоте пиков рассчитывалось содержание этанола (Ш. С. Процько с соавт., 1983, 1987), выражаемое в мкМ/л.

Результаты производственных и экспериментальных исследований обрабатывались статистически на ЭВМ марки СМ-1420 с использованием пакета прикладных программ БИДР с применением факторного и шагового дискриминантного анализом. Выведены формулы дискриминантных уравнений с указанием прогностических (диагностических) признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Вопросы гигиены труда в производстве этилового спирта.

Изучение технологии этилового спирта показало, что его производство на спиртзаводах, расположенных в различных районах Гродненской области Республики Беларусь, осуществляется в соответствии с современными технологическими требованиями с использованием в качестве сырья зерна, картофеля и свекловичной мелассы. При выработке спирта из зерна и картофеля основные процессы технологии включают: разваривание сырья с водой с целью нарушения клеточной структуры и растворения крахмала; охлаждение разваренной массы и осахаривание крахмала ферментами солода (пророщенного зерна) или культур плесневых грибов; сбраживание сахаров дрожжами в спирт; отгонка спирта из бражки и его ректификация. При получении спирта из мелассы первые 2 этапа отпадают. На большинстве обследуемых спиртзаводов технологический процесс заканчивается отгонкой спирта из бражки и производством только спирта-сырца. На Мирском, Понечском, а в последние годы и на М.Нохейковском и Ойцевском спиртзаводах осуществляется получение и ректифицированного спирта.

В процессе получения этилового спирта образуются летучие примеси (спирты, альдегиды, кислоты и эфиры), которых идентифицировано свыше 70, но общее количество их невелико, обычно не превышая в бражке 0,5% от содержания этанола. Наличие примесей в конечном продукте и особенно на заключительных стадиях его получения не исключает возможности их воздействия на организм работающих. Ведение отдельных технологических процессов (разваривание зерна и картофеля, отгонка спирта из бражки и его ректификация) при повышенной температуре может способствовать созданию неблагоприятного микроклимата в производственных помещениях. Использование в спиртовом производстве большого количества довольно загрязненного сырья (картофеля и зерна), получение на некоторых стадиях промежуточных продуктов (сусло, бражка), являющихся хорошей питательной средой для микроорганизмов, ведение ряда технологических процессов (культивирование дрожжей, брожение) при оптимальной для роста и размножения микробов температуре создают возможность бактериального загрязнения окружающей среды, в том числе и воздуха производственных помещений.

Все обследуемые спиртзаводы (за исключением Мирского) нахо-

дятся в сельской местности и расположены преимущественно на окраине населенных пунктов с шириной санитарно-защитной зоны от 80 до 300-400 метров. Многие спиртзаводы построены и открыты еще в конце прошлого - начале нынешнего столетия. В последующем осуществлялась их реконструкция. Заводы по производству спирта-ректификата представляют собой довольно современные специализированные предприятия, размещенные в кирпичных 3-этажных зданиях с неполной пространственной изоляцией между верхними этажами.

Все спиртзаводы имеют центральное водоснабжение и отопление, подключены к очистным сооружениям, оборудованы искусственным освещением и приточно-вытяжной вентиляцией. На каждом из обследуемых спиртзаводов по производству спирта-сырца количество работающих составляет 40-60 человек, на предприятиях по выпуску спирта-ректификата - около 90 человек. Большинство работающих - женщины. Благодаря механизации основных трудоемких операций, а в ряде случаев и частичной автоматизации отдельных стадий технологического процесса тяжесть выполняемых работ и напряженность труда можно отнести к средней.

Непрерывность технологического процесса обуславливает сменность работы с периодическим чередованием смен. К неблагоприятным факторам у большинства работающих относится и вынужденная рабочая поза - стоя. Наличие источников тепловыделения на предприятиях, отсутствие надежной пространственной изоляции помещений связаны с воздействием в ряде случаев на организм работающих микроклиматических условий, выходящих за пределы допустимых значений (Санитарные нормы микроклимата производственных помещений № 4088-86). Если каждый из этих факторов отдельно и не имеет решающего значения в возникновении патологических сдвигов у работающих, то их сочетанное воздействие может сопровождаться довольно выраженными изменениями в организме (Н. Ф. Измеров, А. А. Каспаров, 1986).

Несмотря на герметизацию аппаратуры и оборудования, полной герметичности в производстве спирта добиться не удастся, в связи с чем этанол в виде паров попадает в воздух помещений. Газохроматографическими исследованиями установлено максимальное загрязнение воздуха в ректификационных отделениях: средние концентрации в 2, 2-4, 5 раза, а максимально разовые в 6, 6-8, 0 раз превышали ПДК. Довольно высокое содержание этанола отмечалось в воздухе дрожжевых отделений, на уровне ПДК - в бродильных отделениях и материальных

складах. Характерно, что этанол обнаруживался в воздухе даже тех отделений (варочное, солодовое), где по технологии должен отсутствовать. Это, вероятнее всего, можно объяснить ненадежной пространственной изоляцией и перекрестным загрязнением - подачей с территории загрязненного воздуха без предварительной химической очистки во все помещения. Из сопутствующих этанолу летучих примесей в отдельных пробах воздуха производственных помещений спиртзаводов лишь метанол и ацетальдегид обнаруживались в следовых количествах, на уровне чувствительности газового хроматографа, что не представляло практической значимости.

Таким образом, согласно гигиенической классификации труда N 4137-86, условия и характер труда большинства работающих на спиртзаводах относятся к вредным и опасным (III класс I-II степень), так как концентрация этанола в воздухе превышает ПДК. В некоторых отделениях (ректификации, спиртоприемное, материальный склад) условия и характер труда аппаратчиков соответствуют III классу III степени при превышении ПДК более чем в 6 раз (6,6-8,0 раз).

Довольно высока степень бактериальной обсемененности воздуха рабочей зоны со значительным удельным весом микроскопических грибов и особенно микроорганизмов с признаками патогенности. Даже если последние и не являются первичными в возникновении заболеваний, то в случае снижения иммунологической защиты и адаптационных возможностей организма при воздействии других факторов окружающей среды (В. Г. Артамонова с соавт., 1975) роль их в развитии патологии несомненна.

Из всего сочетания факторов различной природы, которые могут оказывать негативное воздействие на организмы работающих, в качестве доминирующего, определяющего, специфического для спиртового производства признан химический фактор - постоянное загрязнение воздуха производственных помещений парами этанола, что обуславливает его ингаляционное поступление в организм работающих, в их числе и женщин не только вне, но и во время беременности.

Основываясь на результатах собственных исследований и учитывая данные L. Campbell and H. K. Wilson (1986), рассчитана ингаляционно получаемая за смену работающим доза этанола, которая составляет от 40 до 120-160 г в пересчете на 40%-ный алкоголь. Естественно, такой дозы недостаточно для развития алкогольного опьяне-

ния, однако следует принять во внимание, что воздействие продолжается длительно (годами) и, несомненно, может привести к нарушению этанолметаболизирующих систем в организме. Самым важным в данной ситуации, пожалуй, является то, что этанол при ингаляционном поступлении доставляется к органам и тканям в необезвреженном состоянии, минуя печеночный барьер, а при беременности - и к плоду, легко проникая через плаценту (С. Espinet, Y. M. Argiles, 1984). Даже не учитывая сложных метаболических нарушений под влиянием этанола в материнском организме, чрезвычайно высока вероятность непосредственно прямого действия самого этанола на эмбриональные ткани, весьма чувствительные к повреждению различными факторами, особенно химической природы.

Экспериментальное изучение ингаляционного воздействия малых доз этанола при беременности.

Ингаляционное воздействие этанола на уровне предельно допустимой концентрации для воздуха производственных помещений по 4 часа в день 5 дней в неделю в течение беременности крыс сопровождалось изменениями в материнском организме, нарушением репродуктивной функции и антенатального развития потомства. Если избыточное отложение жира в сальнике и забрюшинном пространстве можно отнести к защитным механизмам против токсического действия алкоголя при беременности (R. D. Batt, 1983), то сложнее обстоит дело с интерпретацией развития мощного спаечного процесса в организме, особенно в брюшной полости. Предположение, что спайки могли быть обусловлены прижигающим или раздражающим действием 25%-ного водного раствора спирта, вводимого внутривбрюшинно при отборе на группы по толерантности к этанолу, не вполне состоятельно, так как этот же раствор вводился и контрольным животным, а спайки у них обнаруживались единичные и довольно редко при беременности, вообще отсутствуя у контрольных крыс без беременности. К тому же, спайки у опытных животных обнаруживались в грудной полости и даже в полости черепа, где прямой контакт органов со спиртовым раствором полностью исключался. Отсутствие сведений в литературе дает основание полагать, что внутривбрюшинное введение этанола при отборе на толерантность являлось сенсибилизирующим, повторное же поступление химического вещества небелковой природы в организм проявлялось реакцией по типу аллергической в виде образования и

разрастания соединительной ткани не только в месте первичного воздействия спирта, но и других локализаций.

Со стороны внутренних органов периодическое ингаляционное воздействие этанола при беременности проявлялось изменением их массы и коэффициентов массы. Особенно выраженные нарушения обнаруживались в легких: кровоизлияния от точечных до диффузных, нагноительные процессы, гистологически - картина хронического бронхита. У опытных животных отмечалось нарушение репродуктивной функции, повышалась антенатальная гибель плодов, особенно на поздних стадиях развития, а показатель общей антенатальной гибели в 14,5 раза превышал контрольное значение ($p < 0,00001$). К концу внутриутробного периода у антенатально алкоголизированных плодов выявлялось отставание физического развития, по сравнению с контролем повышалась частота кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку, замедлялся процесс оссификации костей скелета, наблюдались случаи асимметрии в окостенении костей и аномалий развития.

Характерно, что степень выраженности изменения у крыс зависит от толерантности организма к этанолу. Это подтверждено и факторным анализом на ЭВМ. У плодов, кроме того, от толерантности материнского организма к алкоголю зависит и направленность некоторых обнаруживаемых изменений. В частности, если у животных промежуточной группы отмечалось снижение массы тела и кранио-каудальных размеров плодов по сравнению с одноименным по толерантности контролем, то в высокотолерантной группе, наоборот, выявлялось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение кранио-каудальных размеров. Несомненно, что действие одной и той же дозы этанола для высокотолерантного к алкоголю организма проявлялось адаптационной реакцией тренировки или активации, в то время как в низкотолерантном организме ответная реакция оказалась стрессовой (Л. Х. Гаркави с соавт., 1990) с замедлением или угнетением функций. Толерантность к этанолу, связанная с особенностями метаболических процессов в организме (В. В. Лелевич с соавт., 1986; Ю. М. Островский, 1986), обуславливала неодинаковый уровень физического развития плодов в течение антенатального периода при действии на организм раздражителя одинаковой силы - ингаляционного поступления этанола на уровне ПДК. С другой стороны, эти генетически детерминированные особенности метаболизма являются довольно мощным фактором, если даже без каких-либо целенаправленных воздействий на организм матери при беременности

обеспечивают разный уровень развития плодов: в контроле длина закладок окостенения почти всех костей скелета у плодов от низкотолерантных крыс была достоверно ($p < 0,05 - 0,0001$) больше, чем от высокотолерантных к этанолу животных. В то же время плоды низкотолерантных крыс оказались наиболее поражаемыми при воздействии на материнский организм экзогенного этанола.

В происхождении выявляемых у крыс и плодов нарушений основная роль принадлежит этанолу, одновременно являющемуся метаболитом организма. Установлено, что сама беременность оказывает значительное влияние на уровень эндогенного этанола в крови - его содержание в динамике беременности в контрольных группах подвержено выраженным колебаниям, в ряде случаев более чем 2-кратным.

Периодическое ингаляционное поступление этанола в организм уже к 5-му дню беременности приводило в высокотолерантной группе к 10,0-, в промежуточной - к 12,5- и в низкотолерантной - к 14,3-кратному повышению его содержания в крови по сравнению с одноименными по толерантности группами контроля. В последующие сроки беременности отмечалось усугубление алкоголемии, кратность превышения достигала 19,2-36,7 раз при чрезвычайно высокой степени достоверности различий ($p < 0,0001 - 0,00001$), что свидетельствовало о кумуляции этанола в организме и могло быть связано как со снижением интенсивности его метаболизма при беременности, так и с нарушениями этанолметаболизирующих систем вследствие нетрадиционного пути поступления алкоголя. В количествах, не отличающихся в крови крыс, обнаруживался этанол в амниотической жидкости и крови плодов к концу внутриутробного периода, что обуславливало не только эмбриотоксический, но и эмбриолетальный эффект. Бесспорно, именно с кумуляцией этанола при периодическом ингаляционном воздействии на уровне ПДК для производственных помещений связаны нарушения в материнском организме и антенатальном развитии плодов.

Комплексное воздействие этанола на организм крыс при беременности.

Невозможность исключения в производственной или бытовой обстановке приема алкоголя работающими в спиртовом производстве женщинами во время беременности указывала на необходимость моделирования данной ситуации. С этой целью крысам на фоне периодической ингаляционной затравки на 8 и или 10-й день беременности однократ-

но внутрижелудочно вводился этанол. Оказалось, что пероральное введение на 8-е сутки беременности небольшой дозы этанола (1,75 г/кг массы тела) сопровождалось даже улучшением физического развития плодов с повышением массы их тела и кранио-каудальных размеров не только по сравнению с опытом после ингаляционной затравки, но и с контролем. Снижалась частота отдельных кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку плодов, отсутствовали уродства. В то же время введение в середине беременности высокой дозы этанола (3,5 г/кг массы тела) усугубляло негативное влияние ингаляционной затравки. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае эта доза не обладала наркотическим действием, что свидетельствует о повышении толерантности организма вследствие предшествующих ингаляционных затравок этанолом.

Комплексное поступление этанола в организм при беременности обладало более выраженным влиянием на оксификацию костей скелета у плодов, чем ингаляционное. Уменьшение длины закладок окостенения одних костей при неизменности или увеличении других, случаи асимметрии в окостенении парных костей приводили к диспропорции в оксификации скелета плодов.

Со стороны материнского организма комплексное воздействие этанола сопровождалось более выраженным, чем ингаляционное, накоплением жира в сальнике и забрюшинном пространстве и более интенсивным развитием спаечного процесса. У многих животных обеих экспериментальных серии спайки между отдельными органами, преимущественно в брюшной полости, к концу беременности превращались в плотные фиброзные образования, препятствующие выделению органа, что классифицировано как сращения. По частоте спаек печени с петлями кишечника и малой кривизной желудка, селезенки с сальником и желудком, легких с париетальной плеврой, матки с сальником и петлями кишечника крысы обеих серий комплексного воздействия, особенно с введением высокой дозы этанола в середине беременности, превосходили ($P < 0,05 - 0,00001$) не только контрольную, но и опытную после ингаляционной затравки группу. Степень выраженности изменений во внутренних органах (локализация и распространенность кровоизлияний в легких, масса органов и коэффициенты массы) оказалась значительно выше при внутрижелудочном введении высокой дозы этанола. Как по большинству вышеуказанных показателей, так и по многим показателям репродуктивной функции сохранялись межгрупповые различия

в зависимости от толерантности организма к алкоголю, а различия с одноименными по толерантности опытными после ингаляционной затравки и контрольными группами были более существенными вследствие однородности экспериментального материала, чем в целом по сериям исследований.

У комплексно алкоголизированных крыс с пероральным введением высокой дозы этанола содержание его в крови в конце беременности и через сутки после ингаляционной затравки оставалось высоким, примерно 10-кратно превышая контрольные значения ($p < 0,00001$), что подтверждало кумуляцию алкоголя в организме. Столь же высоким сохранялся уровень этанола в амниотической жидкости и крови плодов, что предопределяло возможность его воздействия на развивающийся организм и не исключало вероятности проявления последствий антенатальной алкоголизации в постнатальном развитии потомства.

Влияние ингаляционного поступления малых доз этанола при беременности после перекрестного по толерантности скрещивания.

Экспериментальное моделирование ситуации рождения потомства от родителей с различной толерантностью организма к алкоголю показало, что перекрестное скрещивание по сравнению с одноименным по большинству изучаемых показателей усугубляет периодическое ингаляционное воздействие при беременности этанола на уровне ПДК для воздуха производственных помещений. Это подтверждалось и результатами шагового дискриминантного анализа показателей длины закладок окостенения костей скелета плодов опытных крыс после перекрестного и одноименного по толерантности скрещивания. Корректность исследований в группе после перекрестного скрещивания составляла 85,1%, после одноименного - 95,1% при 92,3% по обеим группам. Сформированная опытная группа после перекрестного скрещивания состояла из 87 крысят, из них 74 из собственно этой группы и 13 - из группы после одноименного скрещивания. В состав сформированной опытной группы после одноименного по толерантности скрещивания входило 225 крысят, из которых 214 из собственно этой группы и 11 - из группы после перекрестного скрещивания. Выведена формула дискриминантного уравнения с выявленными прогностическими (диагностическими) показателями:

$$y = 6,48 + 2,42 * x(9) - 4,45 * x(10) + 0,90 * x(12) + 0,71 * x(14) - 1,87 * x(15)$$

$x(15)+2,98 \cdot x(17)$, где $x(n\text{-ый})$ - длина закладки окостенения (мм): $x(9)$ - правой нижнечелюстной кости; $x(10)$ - левой нижнечелюстной кости; $x(12)$ - левой лопатки; $x(14)$ - левой ключицы; $x(15)$ - правой плечевой кости; $x(17)$ - правой локтевой кости. Если $u > 0$, то обследуемый крысенок принадлежит к группе после перекрестного, при $u < 0$ - к группе после одноименного по толерантности скрещивания.

Примечательной особенностью ингаляционного воздействия малых доз этанола при беременности после перекрестного по толерантности скрещивания является усугубление разнонаправленности влияния этанола на процесс оссификации с развитием диспропорции в окостенении скелета плодов. Наряду с выявляемыми случаями асимметрии в оссификации метакарпальных и метатарзальных костей, обнаруживались асимметрии теменных и особенно нижнечелюстных костей. Последняя наблюдалась у 40,2% плодов (у 47,1% плодов высокотолерантных, у 25,8% - промежуточных и у 50,0% - низкотолерантных крыс) с преобладанием во всех случаях длины закладки правой нижней челюсти над левой. Суммарная частота аномалий развития костной системы у плодов после перекрестного по толерантности скрещивания опытных крыс составляла 51,9%. В высокотолерантной группе поражаемость плодов превышала половину, в промежуточной - треть, а в низкотолерантной почти достигала трех четвертей. Несмотря на отсутствие в данной экспериментальной серии грубых аномалий развития при осмотре плодов, вряд ли это можно считать положительным результатом перекрестного скрещивания на фоне столь высокого уровня аномалий в развитии костной системы, диагностика которых требует проведения специальных, весьма трудоемких и точных методов исследования.

Воздействие на организм предварительной пероральной алкоголизации до беременности и ингаляционной алкоголизации при беременности.

Предварительная перед скрещиванием пероральная длительная (30-50 дней) алкоголизация самцов и самок крыс усугубляет негативный эффект ингаляционного воздействия малых доз этанола при беременности. Характерна однонаправленность сдвигов при неодинаковой степени выраженности у животных с различной толерантностью организма к алкоголю. У плодов это проявлялось более выраженным замедлением физического развития и процесса оссификации - длина закладок окостенения всех костей скелета была ниже, чем только при ин-

галяционном воздействии этанола, а обнаруживаемость асимметрии нижнечелюстных костей составляла 51,81% наблюдений с высокой степенью достоверности ($p < 0,02 - 0,0001$) превышения размеров правой нижней челюсти над левой во всех трех различных по толерантности группах. Наряду с асимметриями в окостенении парных костей, выявлялись случаи уродств: аплазия V пальца на левой задней конечности (олигодактилия) у одного из плодов низкотолерантной крысы и микроцефалия у плода от высокотолерантной крысы.

Считая интенсивное отложение жира в сальнике и забрюшинном пространстве защитной реакцией организма в ответ на воздействие этанола, необходимо отметить, что у крыс высокотолерантной группы не обнаруживалось депонирования жира к концу беременности. Можно полагать, что длительное воздействие фактора химической природы сопровождалось истощением адаптационных возможностей, подтверждением чему служит наиболее низкий по сравнению с промежуточной и низкотолерантной группами уровень физического развития плодов к концу антенатального периода и минимальная длина закладок окостенения костей скелета.

По степени выраженности нарушений в материнском организме (интенсивность развития спячного процесса со стороны внутренних органов, кровоизлияния, изменение массы и коэффициентов массы органов) данная экспериментальная серия значительно превосходила предыдущие. Длительная пероральная и последующая ингаляционная алкоголизация самцов сопровождалась изменением активности системы гамма-аминомасляной - гамма-оксимасляной кислот в отдельных структурах головного мозга, а в аналогичных исследованиях на крысах обоего пола без ингаляционного воздействия этанола выявлялись нарушения обмена моноаминов в головном мозге.

У длительно перорально алкоголизированных до беременности и ингаляционно при беременности животных отмечалась пред- и постимплантационная гибель плодов, общая антенатальная гибель составила 10,80%, что достоверно ($p < 0,005$) превышало уровень контроля, не отличаясь от опытных после ингаляционной затравки. Обращает внимание несоответствие степени патологических изменений в материнском организме с выраженностью нарушений репродуктивной функции, что, вероятно, сложилось эволюционно с целью сохранения потомства. В то же время у отдельных особей вследствие алкоголизации отмечались случаи гибели всего потомства на разных стадиях антенатального

развития.

Постнатальное развитие потомства, внутриутробно алкоголизированного малыми дозами этанола.

Потомство опытных крыс, подвергавшихся в течение беременности периодическому ингаляционному воздействию этанола в концентрации 1000 мг/м воздуха, в постнатальном периоде отличалось от контрольного замедлением физического развития, особенно в первые месяцы после рождения. В 2-3-месячном возрасте у большинства крысят от низкотолерантных животных наблюдались трофические расстройства со стороны кожных покровов. В постнатальном развитии у антенатально алкоголизированного потомства у отдельных особей выявлены пупочные грыжи, грыжи белой линии живота, патология со стороны половых органов: парафимоз у самцов и выпадение матки, прогрессирующее с возрастом, у самок. В то время как у потомства контрольных крыс указанные виды патологии и уродства отсутствовали, у одной из самок, родившейся от высокотолерантных к этанолу опытных животных, обнаружена аномалия развития лицевого отдела черепа в виде расщепления твердого неба по типу "волчьей пасти", длинных загнутых, врастающих в мягкие ткани зубов на верхней и длинных (более 1,5 см) зубов на нижней челюсти; у другой самки, родившейся от низкотолерантных к этанолу крыс, выявлено недоразвитие трех средних пальцев на левой задней конечности - олигодактилия.

В целом по группе антенатально алкоголизированного потомства удельный вес обнаруживаемой в постнатальном развитии довольно грубой патологии составлял 23,8%, наблюдалось укорочение продолжительности жизни, а гибель в 5-месячном возрасте достигла 12,7%.

Исследования показали, что у потомства крыс, подвергавшихся при беременности периодическому ингаляционному воздействию малых доз этанола, в постнатальном периоде повышается толерантность организма к алкоголю. Содержание эндогенного этанола в крови в динамике постнатального развития опытного потомства существенно отличается от контроля (рис.), а возрастная динамика идентична таковой у детей с отягощенной алкоголизмом наследственностью (И. С. Пронько с соавт., 1987; З. А. Зурабашвили с соавт., 1988). И самое важное - антенатально алкоголизированное потомство в половозрелом возрасте при свободном выборе в 90,9% предпочитает пить раствор этанола, а не воду, что создает чрезвычайную опасность при инга-

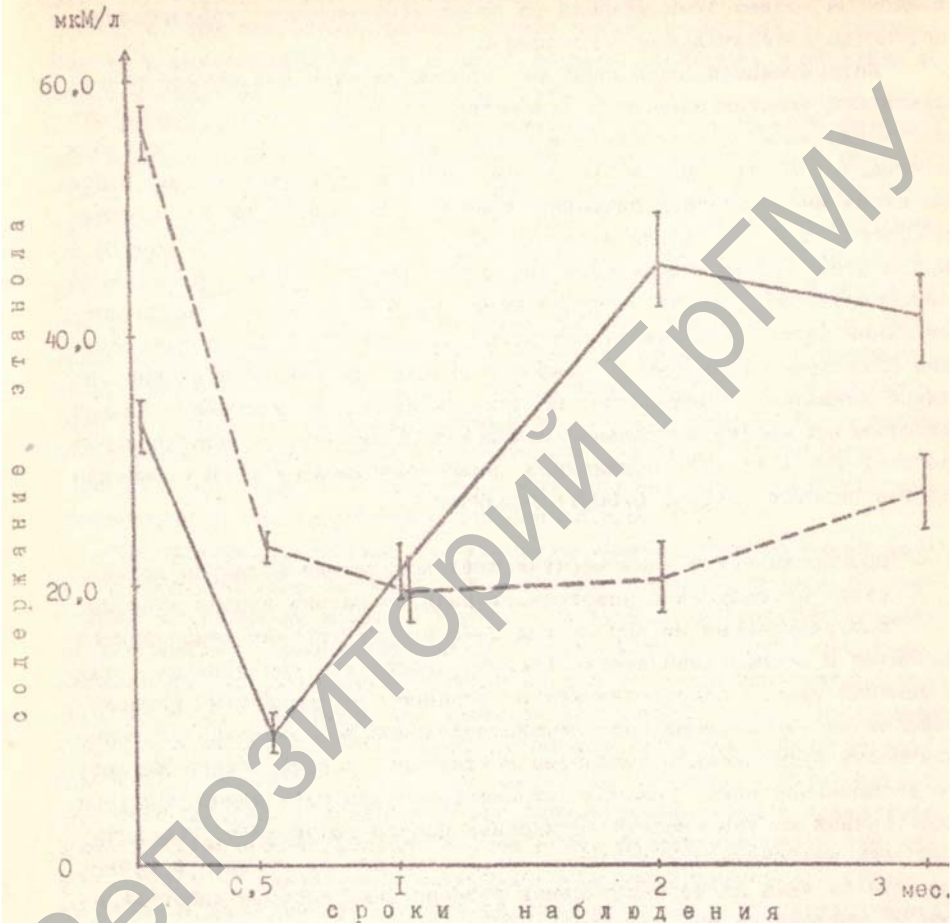


Рис. Содержание эндогенного этанола в крови (мМ/л) в динамике развития потомства контрольных и опытных крыс, подвергавшихся при беременности периодическому ингаляционному воздействию этанола в концентрации 1000 мг/м^3 воздуха. Условные обозначения: — контроль; --- опыт.

ляционном воздействии этанола во время беременности формирования потомства потенциальных алкоголиков.

Аntenатальная алкоголизация сопровождается нарушением репродуктивной функции взрослого потомства: у 34,7% самок беременность наступила лишь в возрасте 6-8 месяцев после многократных подсадов к самцам, 20,4% - вообще не забеременели. У всех беременных самок во время ингаляционной затравки этанолом отмечалась рвота, преимущественно в первые 10 дней беременности, а к концу беременности и признаки нарушения материнского поведения. Плоды антенатально алкоголизированного потомства к концу внутриутробного периода имели самый низкий уровень физического развития (по массе тела и кранио-каудальным размерам), наиболее низкую степень оксификации (по длине закладок окостенения костей скелета и отсутствию закладок окостенения костей дистальных отделов конечностей) и максимальную частоту (56,1-77,7%) асимметрии нижнечелюстных костей с высокой достоверностью ($p < 0,01-0,0001$) различия.

Прогностические (диагностические) показатели развития потомства, антенатально алкоголизированного малыми дозами этанола.

Многофакторный анализ выявил зависимость уровня физического развития и оксификации костей скелета плодов как контрольных, так и опытных крыс, подвергавшихся в течение беременности периодическому ингаляционному воздействию небольших доз этанола, от толерантности материнского организма к алкоголю. Использование шагового дискриминантного анализа комплекса показателей длины закладок окостенения костей скелета 20-дневных плодов позволило выделить наиболее информативные признаки для разделения по группам в зависимости от вида экспериментальных воздействий, способов алкоголизации и толерантности материнского организма к этанолу. Начиная с экспериментальной серии по изучению ингаляционного воздействия этанола при беременности после перекрестного по толерантности скрещивания и включая все последующие серии модификации методов алкоголизации, в основе которых доминирует ингаляционное воздействие, обращает внимание однородность результатов с весьма высокой корректностью исследования, во многих случаях достигающей и даже превышающей 90%. Можно полагать, что этанол в небольших концентрациях при ингаляционном поступлении во время беременности оказался довольно интенсивным раздражителем, если материнский организм отве-

чают односторонними стандартными реакциями со стороны плодов. Именно в этих экспериментальных сериях четко проявлялась диспропорция в оксификации костей скелета плодов, особенно асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей (табл.).

Полученные с помощью дискриминантного анализа формулы уравнений включают в качестве прогностических (диагностических) показателей длину закладок окостенения ряда костей черепа, туловища и конечностей плодов. Характерно, что во все формулы дискриминантных уравнений включены размеры нижнечелюстных костей. Следовательно, обнаруживаемая асимметрия в оксификации нижнечелюстных костей у плодов крыс, подвергавшихся периодическому ингаляционному воздействию этанола при беременности после перекрестного по толерантности скрещивания, у животных с длительной пероральной алкоголизацией до и последующей ингаляционной во время беременности, а также в экспериментальной серии антенатально алкоголизированного потомства с ингаляционной затравкой при беременности подтверждена математически как диагностический показатель.

Не вызывает сомнения, что нарушение физического развития плодов в антенатальный период, случаи гибели, аномалий и уродств, нарушение оксификации костей скелета — следствие воздействия этанола на материнский организм во время беременности, то есть симптомы, характерные для алкогольного синдрома плода. В клинике описано более 30 таких симптомов (F. Majewski, B. Majewski, 1988). По мнению E. M. E. Poskitt (1984), известные проявления составляют лишь небольшую долю отклонений в развитии потомства матерей, употреблявших спиртные напитки. Выявленную в проводимых исследованиях асимметрию в окостенении нижнечелюстных костей можно классифицировать как еще один, ранее не описанный в литературе симптом алкогольного синдрома плода в эксперименте. Никким образом не пытаясь непосредственно интерполировать результаты экспериментальных исследований на человеческий организм, все же заманчивой представляется попытка обнаружения асимметрии в оксификации нижнечелюстных костей у детей отягощенных алкоголизмом родителей. В случае подтверждения открываются перспективы проведения с самого раннего возраста комплекса оздоровительных и воспитательных мероприятий с целью профилактики многочисленных нарушений, свойственных алкогольному синдрому плода.

В целом экспериментальный раздел работы является аргументированной основой для пересмотра ЦДК этанола в воздухе рабочей зоны

Т а б л и ц а.

Длина закладок окостенения (мм) нижнечелюстных костей у плодов высокотолерантных, промежуточных и низкотолерантных к этанолу контрольных и опытных крыс, подвергавшихся в течение беременности алкоголизации

Экспериментальные серии	Нижняя челюсть	Группы по толерантности к этанолу и количество плодов					
		высокотолерантная		промежуточная		низкотолерантная	
		n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Контроль	правая	57	7,10 ± 0,054	54	7,36 ± 0,112	30	7,69 ± 0,084
	левая	57	7,10 ± 0,054	54	7,36 ± 0,110	30	7,69 ± 0,082
Опыт: I	правая	88	7,17 ± 0,054	69	7,33 ± 0,078	68	7,37 ± 0,100
	левая	88	7,17 ± 0,054	69	7,33 ± 0,078	68	7,37 ± 0,101
II	правая	55	7,26 ± 0,040	131	7,55 ± 0,062	44	7,55 ± 0,079
	левая	55	7,26 ± 0,040	131	7,55 ± 0,062	44	7,55 ± 0,079
III	правая	38	7,51 ± 0,085	63	7,48 ± 0,054	78	7,30 ± 0,042
	левая	38	7,51 ± 0,085	63	7,48 ± 0,054	78	7,30 ± 0,042
IV	правая	76	6,06 ± 0,103	68	6,66 ± 0,172	45	6,99 ± 0,264
	левая	76	5,76 ± 0,112*	68	6,49 ± 0,175	45	6,70 ± 0,274
V	правая	59	6,22 ± 0,054	53	6,61 ± 0,125	54	6,49 ± 0,056
	левая	59	5,90 ± 0,052*	53	6,20 ± 0,121*	54	6,22 ± 0,058*
VI	правая	54	5,47 ± 0,124	98	6,22 ± 0,078	8	6,26 ± 0,105
	левая	54	4,89 ± 0,117*	98	5,82 ± 0,077*	8	6,04 ± 0,150

Примечание: * - различия длины закладок правой и левой нижнечелюстных костей статистически достоверны ($p < 0,05 - 0,0001$).

производственных помещений в сторону снижения. Не исключено дополнительное законодательное ограничение использования в отдельных производствах, где в воздухе содержится этанол, труда женщин детородного возраста с целью сохранения здоровья будущих поколений.

ВЫВОДЫ

1. На организм работающих в спиртовом производстве оказывает влияние ряд факторов, основным из которых является химический - постоянное загрязнение воздуха рабочей зоны производственных помещений этанолом, концентрации которого в воздухе ряда отделений спиртзаводов многократно превышают предельно допустимые.

2. Постоянное наличие паров этанола в воздухе производственных помещений обуславливает его ингаляционное поступление в организм работающих, в том числе и женщин не только вне, но и во время беременности. При этом на фоне ингаляционного влияния имеют место ситуации перорального приема алкоголя работающими в производственной или бытовой обстановке, что определяет комплексность воздействия.

3. Принятая в настоящее время предельно допустимая концентрация этанола для воздуха рабочей зоны производственных помещений оказалась действующей в эксперименте на материнский организм во время беременности, его репродуктивную функцию и на антенатальное развитие плода.

4. Периодическое ингаляционное воздействие этанола на уровне ПДК для производственных помещений и особенно комплексное поступление алкоголя при беременности сопровождается кумуляцией этанола с его постоянным высоким содержанием в материнском организме, в амниотической жидкости и крови плодов к концу антенатального периода.

5. Негативное влияние ингаляционного поступления небольших доз этанола на материнский организм, его репродуктивную функцию и антенатальное развитие потомства крыс усугубляют дополнительное пероральное введение алкоголя в середине беременности, длительная пероральная предварительная алкоголизация перед наступлением беременности и перекрестное по толерантности организма к этанолу скрещивание.

6. Степень выраженности антенатальной алкоголизации, в ряде

случаев и направленность изменений у плодов зависят от толерантности материнского организма к этанолу. Предлагаемая экспериментальная модель, включающая основные положения эмбриологического метода, токсикологического эксперимента с учетом толерантности организма, успешно апробированная при изучении влияния этилового спирта в небольших количествах, может быть использована для выявления порогового действия и других факторов окружающей среды, особенно химической природы, при условии предварительного определения устойчивости к ним организма.

7. У потомства крыс, подвергавшихся при беременности периодическому ингаляционному воздействию небольших доз этанола, в постнатальный период выявлены нарушения, идентичные проявлениям алкогольного синдрома плода у человека - замедление темпов физического развития, трофические расстройства со стороны кожных покровов, случаи аномалий развития черепа, конечностей и другие виды патологии, нарушение репродуктивной функции и снижение продолжительности жизни.

8. У антенатально алкоголизированного потомства в постнатальном периоде повышается толерантность организма к алкоголю, в онтогенезе динамика содержания эндогенного этанола в крови идентична таковой у потомства с отягощенной алкоголизмом наследственностью, в условиях свободного выбора возрастает предпочтение к этанолу, что с большой вероятностью создает чрезвычайную опасность формирования при ингаляционном воздействии малых доз этанола при беременности потомства потенциальных алкоголиков.

9. По степени выраженности негативного влияния на материнский организм, его репродуктивную функцию и внутриутробное развитие плодов использованные методы алкоголизации, в основе которых доминирует периодическое ингаляционное воздействие при беременности этанола на уровне ПДК для производственных помещений, располагаются в последовательности: ингаляционное воздействие < комплексное воздействие < ингаляционное воздействие при беременности после перекрестного по толерантности скрещивания < длительная пероральная алкоголизация до и последующая ингаляционная во время беременности < антенатальная алкоголизация потомства с последующим ингаляционным воздействием при беременности.

10. Прогнозирование с использованием шагового дискриминантного анализа позволяет выявить диагностические показатели у по-

томства с целью дифференцированного разделения на группы в зависимости от интенсивности воздействия факторов производственной среды и проведения необходимых профилактических мероприятий.

11. Особенностью антенатальной алкоголизации является диспропорция в оксификации костей скелета плодов. Довольно часто обнаруживаемая при этом асимметрия в окостенении нижнечелюстных костей с преобладанием размеров правой нижней челюсти над левой отнесена к новому, не описанному в литературе, раннему симптому алкогольного синдрома плода в эксперименте.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Омелянчик М. С., Садовник М. Н., Ковальчук В. Г., Чумакова О. В. Действие 3:5 - АМР на некоторые ферменты мозга крыс при хронической интоксикации этанолом // Циклические нуклеотиды: Материалы III Всесоюзного симпозиума. - Киев: Наукова думка, 1980. - С. 90 - 91.

2. Ковальчук В. Г., Омелянчик М. С., Орехов С. Д., Страпко В. И. Действие глутаминна и рибофлавина на монооксидазы и трансминазы мозга при экспериментальной хронической интоксикации этанолом // Биохимия алкоголизма: Материалы Всесоюзного (VI Гродненского) симпозиума. - Минск: Наука и техника, 1980. - С. 71.

3. Омелянчик М. С. Влияние некоторых средств, применяемых для лечения алкоголизма, на моноаминоксидазы гипоталамуса крыс // Там же. - С. 102.

4. Чумакова О. В., Ковальчук В. Г., Омелянчик М. С. Ферменты обмена нейромедиаторов при различных методах введения этанола и ацетальдегида // Там же. - С. 153.

5. Ostrovsky Yu. M., Sadovnik M. M., Satanovskaya V. I., Omelyanchik M. S. Monoamine oxidase and the enzymes of ethanol metabolism in rats after administration of tetrahydroisogquinolines // Biological aspects of alcohol. - N.-Y: Plenum Publ. Corp., 1980. - V. 126. - P. 137 - 144.

6. Омелянчик М. С., Садовник М. Н. Активность моноаминоксидаз различных отделов мозга и митохондрии печени крыс, предпочитающих этанол или воду // Вести АН БССР. Сер. биол. наук. - 1981. - N 4. - С. 124 - 125.

7. Sadovnik M. M., Satanovskaya V. I., Omelyanchik M. S., Chuma-

Kova O. V., Kovalchuk V. G. Neurochemical aspects of alcohol motivation in rats // Systemic mechanism of motivation: Abstracts of VI All Union Seminar. - Suzdal, 19-21 October 1982. - M., 1982. - P. 313 - 316.

8. Омелянчик М. С. Экспериментальное изучение ингаляционного воздействия этанола на крыс при беременности на некоторые показатели у потомства //Алкоголизм и наследственность : Материалы международного симпозиума. -М., 1987. - С. 116 - 119.

9. Омелянчик М. С. Отдельные показатели развития, толерантности к этанолу и репродуктивной функции потомства крыс, подвергавшихся в течение беременности ингаляционному воздействию этанола //Медико-биологические проблемы алкоголизма: Материалы Всесоюзной научной конференции. -М., 1988. - С. 89 - 92.

10. Канунникова Н. И., Омелянчик М. С. Особенности транспорта и метаболизма ГАМК в мозге крыс с различной чувствительностью к этанолу в условиях длительной алкоголизации. -М., 1989. -15 с. -Деп. в ВИНТИ 30.06.89, № 4347 - В 89.

11. Омелянчик М. С. Использование эмбриологического метода с учетом толерантности организма для выявления порогового действия факторов окружающей среды // Экологическая патология и ее фармакокоррекция : Материалы III Международной конференции. - Чита, 1991. - Ч. II. - С. 188 - 189.

12. Омелянчик М. С. Оссификация скелета плода белой крысы при воздействии этанола на организм беременной самки//Здравоохранение Белоруссии. - 1991. - № 9. - С. 30 - 33.

13. Омелянчик М. С. Повышение эффективности медико-географических исследований регламентированием различных видов воздействия факторов окружающей среды на организм // Реализация и пути повышения эффективности медико-географических исследований: Материалы VIII Всесоюзной конференции по медицинской географии. - Л., 1991. - С. 190 - 191.

14. Лиопо А. В., Омелянчик М. С. Динамика эндогенного этанола в крови в онтогенезе крыс с различной толерантностью к этанолу // Докл. АН БССР. - 1991. -Т. 35. - № 2. -С. 182 - 184.

15. Омелянчик М. С. Ингаляционное воздействие этанола при беременности крыс на антенатальное развитие потомства // Актуальные вопросы гигиены и эпидемиологии в Белоруссии. - Минск, 1991. - Т. 1. - С. 160 - 161.

16. Лиопо А. В., Омелянчик М. С. Возрастная динамика эндогенного этанола в крови после антенатальной алкоголизации // Проблемы современной наркологии: Республиканский сборник научных трудов. - М.: 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. - 1991. - С. 120 - 122.

17. Омелянчик М. С., Лиопо А. В. Влияние антенатальной алкоголизации на уровень этанола в амниотической жидкости, крови плодов и крыс с различной толерантностью к алкоголю // Ред. журнала Вопросы охраны материнства и детства. - М., 1991. - 13 с. Деп. в ВИНИТИ 16.12.1991, № 4667 - В.

18. Sushko L. I., Omelyanchik M. S. Cytochrome P-450-dependent system under the influence of inhaled ethanol // 7-th International Conference on Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450: Structure and Function, Biotechnological and Ecological Aspects. - М., 1991. P. 130.

19. Омелянчик М. С. Особенности оксификации скелета плодов крыс при гипоксии в условиях комплексного воздействия этанола на организм при беременности // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Материалы 2-й Всесоюзной конференции. - Гродно, 1991. - Ч. II. - С. 311 - 312.

20. Омелянчик М. С. Эмбриотоксичность малых доз этанола при ингаляционном и комплексном поступлении в организм при беременности // Экология и профилактическая медицина: Материалы научно-практической конференции. - Гродно, 1992. - С. 42 - 44.

21. Артамонова В. Г., Омелянчик М. С., Селявко А. А., Баньковский А. А., Орлова Е. Н. Последствия ингаляционного воздействия этанола во время беременности на материнский организм // Там же. - С. 44 - 46.

22. Омелянчик М. С. Адекватная модель для определения характера воздействия факторов окружающей среды на организм с учетом толерантности // Методологические и методические проблемы оценки состояния здоровья населения: Материалы Всесоюзной научной конференции. - Санкт-Петербург, 1992. - С. 141 - 142.

23. Омелянчик М. С., Селявко А. А. Влияние малых доз алкоголя на антенатальное развитие плода // Здравоохранение Белоруссии. - 1992. - № 1. - С. 36 - 39.

24. Шнаков А. И., Омелянчик М. С. Применение пакета прикладных программ ВИДР при гигиеническом регламентировании // Информатика в здравоохранении: Материалы 1 Республиканской конференции. - Минск,

1992. - С. 68 - 69.

25. Омелянчик М. С. Изменение толерантности потомства вследствие ингаляционного воздействия небольших доз этанола при беременности // Нейрофармакология на рубеже двух тысячелетий: Материалы Международной научной конференции. - Санкт-Петербург, 1992. - С. 161.

26. Омелянчик М. С., Селявко А. А. Экспериментальный алкогольный синдром плода вследствие ингаляционного и комплексного воздействия этанола при беременности // Материалы итоговой научной конференции Гродненского медицинского института. - Гродно, 1992. - С. 4.

27. Омелянчик М. С., Лиопо А. В. Ингаляционное воздействие этанола при беременности // Гигиена и санитария. 1992. - № 7 - 8. - С. 40 - 42.

28. Sushko L. I., Omelyanchik M. S. Cytochrome P-450-dependent system under the influence of inhaled ethanol // 7-th International Conference on Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450: Structure and Function, Biotechnological and Ecological Aspects. - Moscow, July 28-August 2, 1991. INCO - TMS, 1992. - P. 635 - 637.

29. Liopo A. V., Omelyanchik M. S., Chumakova O. V. Low doses of ethanol are dangerous for offspring // 6-th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. - Bristol, U.K., 21-26 June 1992. - Pergamon Press, Oxford - New-York - Seoul - Tokyo, 1992. - V. 27. - P. 95.