

## ОСОБЕННОСТИ КУМУЛЯТИВНЫХ СВОЙСТВ ПЛАСТИФИКАТОРА ДЛЯ ПОЛИМЕРОВ ДИИЗОНОНИЛФТАЛАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ

ГРЫНЧАК В.А., СЫЧИК С.И., ВЛАСЕНКО Е.К., ИЛЮКОВА И.И.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 79-84.

## THE CUMULATIVE PROPERTIES PECULIARITIES OF THE PLASTICIZER FOR POLYMERS OF DIISONONYL PHTHALATE IN AN EXPERIMENT ON WHITE RATS

GRYNCHAK V.A., SYCHIK S.I., VLASENKO E.K., IL'YUKOVA I.I.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):79-84.

### Резюме.

В субхроническом эксперименте изучены токсические свойства нового пластификатора для полимеров диизононилфталата при пероральном введении самцам белых крыс доз 100, 1000 и 10000 мг/кг. На протяжении 2-месячного эксперимента гибель животных и внешние проявления интоксикации отсутствовали, прирост массы тела не отличался от контроля. Функционально кумулятивные свойства изучаемого фталата проявляются нарушением функционирования нервной системы, зарегистрированным по снижению двигательной активности крыс в установке «открытое поле». О нарушении структуры печени, почек и селезенки свидетельствует увеличение их относительных коэффициентов массы. Воздействие диизононилфталата характеризуется нарушением функционирования печени, в частности обмена нуклеиновых кислот, на что указывает повышение уровней гамма-глутамилтранспептидазы и мочевой кислоты в сыворотке крови крыс. Повышение активности сывороточной  $\alpha$ -амилазы указывает на вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы. Изучение содержания микроэлементов сыворотки крови обнаружило наличие сдвигов минерального обмена фосфора, кальция и железа, существенное понижение последнего, вероятно, являлось причиной снижения ряда показателей красного кровяного ростка. Среди гематологических показателей также отмечается увеличение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита при отсутствии изменений со стороны лейкоцитарной формулы. Состояние мочевыделительной системы подопытных крыс в целом характеризуется снижением уровней метаболитов на фоне увеличения суточного диуреза и клиренса мочевины. Со стороны показателей генеративной функции самцов крыс при воздействии фталата в изученном диапазоне доз изменений не выявлено.

*Ключевые слова:* диизононилфталат, субхроническая токсичность, лабораторные животные, нервная система, биохимические показатели, гонады самцов.

### Abstract.

In the subchronic experiment toxic properties of a new plasticizer for polymers of diisononyl phthalate were studied on oral administration of 100, 1000 and 10,000 mg/kg doses to male white rats. During the two-month experiment, the death of animals and external manifestations of intoxication were absent, the increase in their body weight did not differ from that of the control. Functionally, the cumulative properties of the phthalate under study were manifested by the disturbance in the functioning of the nervous system, registered by the decreased motor activity of rats in the «open field» installation. The disturbance of the structure of the liver, kidneys and the spleen manifested itself in an increase of their relative mass coefficients. The effect of diisononyl phthalate was characterized by the damage of the liver functioning, in particular the nucleic acids exchange, as indicated by the increased levels of gamma-glutamyltranspeptidase and uric acid in the blood serum of rats. The increased activity of serum  $\alpha$ -amylase indicated the involvement of the pancreas in the pathological process. The study of the microelements content of the blood serum revealed the presence of shifts in the

mineral metabolism of phosphorus, calcium and iron, a significant decrease of the latter, was probably the reason for the reduction in a number of indicators of the red blood sprout. Among hematologic indices, an increase in the total number of platelets and the average platelet volume was also noted in the absence of changes in the leukocyte formula. The state of the urinary system of experimental rats was characterized on the whole by decreased levels of metabolites against the background of an increase in daily diuresis and urea clearance. On the part of the indicators of the generative function of male rats with exposure to phthalate in the studied doses range no changes were revealed.

*Key words: diisononyl phthalate, subchronic toxicity, laboratory animals, nervous system, biochemical parameters, male gonads.*

Для придания полимерной продукции необходимых мягких и гибких свойств производителями широко используются пластификаторы на основе сложных эфиров фталевой кислоты – фталаты. Наиболее перспективным пластификатором признано новое соединение – диизонилфталат (ДИНФ), химические свойства которого позволяют отказаться от применяемых ранее пластификаторов (например, дибутилфталата и диоктилфталата). Известно, что фталаты оказывают негативное воздействие на эндокринную и нервную системы, обладают способностью индуцировать ряд отдаленных эффектов, включая репродуктивные и канцерогенные. Соединения с такими свойствами присутствуют в составе упаковки для пищевых продуктов, в бытовой технике, изделиях медицинского назначения, игрушках для детей и т.д. К продукции, содержащей ДИНФ, отсутствуют требования гигиенической безопасности, что не дает оснований считать ее безопасной для потребителя [1, 2]. В связи с этим необходимо осуществление токсикологической оценки для целей гигиенического регламентирования ДИНФ. Необходимым этапом таких исследований является субхронический эксперимент на теплокровных животных, который, наряду с иными показателями токсикометрии, дает представление о кумулятивных свойствах и степени потенциальной опасности изучаемого вещества для организма.

Целью данного исследования является изучение токсических свойств ДИНФ в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении белым крысам.

### Материал и методы

Токсические свойства в субхроническом эксперименте изучали при внутрижелудочном введении фиксированных доз ДИНФ самцам белых крыс (180-200 г) по методу Ю.С.Кагана и

В.В.Станкевича [3] в течение 2 месяцев в режиме 5 дней в неделю. Животные разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: I-контрольную и II, III, IV-опытные, подвергавшиеся воздействию 100, 1000 и 10000 мг/кг ДИНФ, соответственно. Препарат в нативном виде вводили в желудок подопытных животных с помощью иглы-зонда. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в объеме 0,2 мл/10 г веса животного. В ходе эксперимента регистрировали изменения массы тела животных, а также сроки их гибели. По окончании эксперимента у крыс изучали ряд показателей ориентировочно-исследовательской активности в установке «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия) и определяли величину суммационно-порогового показателя (СПП) по факту отдергивания задней лапы от подведенного электрода при равномерном увеличении подаваемого электрического импульса по методу С. В. Сперанского [4]. После одномоментной декапитации крыс при аутопсии определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов – печени, сердца, легких, почек, желудка, селезенки, надпочечников, семенников, придатков, щитовидной и поджелудочной желез. Для характеристики функционального состояния организма подопытных животных изучали морфофункциональный состав периферической крови (гематологический анализатор Mythic18, Швейцария), также определяли биохимические показатели сыворотки крови и мочи (автоматический биохимический анализатор Accent 200, Польша). Морфофункциональное состояние гонад самцов подопытных крыс изучали по показателям подвижности сперматозоидов с учетом количества подвижных и неподвижных сперматозоидов (спермоанализатор БИОЛА АФС-500-2, Россия) и ряд морфометрических показателей, включая ОКМ семенников и придатков.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной ста-

тики. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (95%ДИ) либо в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ .

Обращение с животными при подготовке и проведении экспериментов осуществляли в соответствии с основными этическими принципами надлежащей лабораторной практики [5].

### Результаты и обсуждение

На протяжении субхронического опыта при внутрибрюшном введении ДИНФ у белых крыс не наблюдали внешних проявлений интоксикации, также подопытные животные не отличались от контрольных по приросту массы тела, среднегрупповые значения которого колебались в пределах 54-69 г. Отсутствие гибели животных в опытных группах не позволило рассчитать коэффициент кумуляции (отсутствие материальной кумуляции).

По окончании субхронической заправки ДИНФ в дозах 100 и 1000 мг/кг со стороны нервной системы крыс отмечено достоверное увеличение показателя «проход по секторам» в 1,8 и 2,0 раза, соответственно, при этом максимальная испытанная доза 10000 мг/кг приводила к обратному эффекту – снижению двигательной активности в 2,9 раза. Величины остальных учитываемых показателей поведения – «норковый рефлекс», «вертикальная стойка», «груминг» и СПП не отличались от контрольных значений (табл. 1).

Наиболее выраженные изменения внутренних органов белых крыс при воздействии ДИНФ зарегистрированы в дозе 10000 мг/кг, при которой установлено увеличение ОКМ печени в 1,6 раза, почек – в 1,2 раза, селезенки – в 1,4 раза по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ). При снижении вводимой дозы изучаемого соединения до 1000 мг/кг обнаружено увеличение ОКМ печени в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а уровень воздействия 100 мг/кг не вызывал сдвигов указанного коэффициента.

Изучение морфофункциональных показателей периферической крови белых крыс, подвергнутых субхроническому воздействию ДИНФ в дозе 10000 мг/кг, показало достоверное снижение общего количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, увеличение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита. При снижении дозы соединения до 1000 мг/кг наблюдали снижение среднего объема эритроцитов, средних содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, увеличение среднего объема тромбоцита. Воздействие 100 мг/кг ДИНФ характеризуется лишь снижением средних содержания и концентрации гемоглобина в эритроците. Лейкоцитарные показатели у подопытных крыс при воздействии ДИНФ соответствовали таковым в контрольной группе (табл. 2).

Следует также отметить, что указанные сдвиги показателей красного кровяного ростка и тромбоцитов не следует расценивать как критические, поскольку их изменения даже при воздействии соединения в массивных дозах не выражены и вероятно являются вторичными.

При изучении биохимических показателей сыворотки крови белых крыс вне зависимости от уровня воздействия ДИНФ установлено достоверное повышение активности гамма-глута-

Таблица 1 – Показатели состояния нервной системы белых крыс, подвергнутых воздействию ДИНФ в субхроническом эксперименте, Ме [25%;75%] либо М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Проход по секторам, усл. ед.	13,0 [9,0;16,0]	23,5 [20,0;37,0]*	26,5 [21,0;37,0]*	4,5 [2,0;6,0]*
Норковый рефлекс, усл. ед.	1,5 [1,0;3,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,5 [2,0;4,0]	2,0 [0;3,0]
Вертикальная стойка, усл. ед.	3,0 [3,0;7,0]	5,5 [3,0;7,0]	10,0 [2,0;14,0]	2,5 [1,0;3,0]
Груминг, усл. ед.	0 [0;2,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,5 [0;3,0]	0 [0;0]
СПП, В	15,6 (12,5-18,6)	16,5 (13,1-19,9)	13,4 (10,8-15,9)	13,2 (9,8-16,5)

Примечание: \* – различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 2 – Морфофункциональные показатели крови белых крыс, подвергнутых воздействию ДИНФ в субхроническом эксперименте, М(95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	17,0 (15,1-18,9)	19,3 (15,1-23,6)	19,2 (16,0-22,4)	17,2 (14,8-19,5)
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	12,0 (10,4-13,6)	14,4 (9,9-18,9)	11,7 (10,0-13,4)	11,9 (9,6-14,1)
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,7 (0,6-0,8)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-0,9)
Гранулоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,7 (3,8-5,6)	5,2 (3,0-7,4)	5,8 (4,3-7,3)	5,3 (4,3-6,2)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	7,56 (7,31-7,81)	7,58 (7,1-8,06)	7,9 (7,51-8,29)	6,7 (6,37-7,03)*
Концентрация гемоглобина, г/л	150 (146-155)	142 (131-152)	147 (142-152)	136 (132-140)*
Гематокрит, л/л	0,35 (0,33-0,36)	0,34 (0,32-0,37)	0,35 (0,33-0,36)	0,31 (0,3-0,32)*
Средний объем эритроцита, фл	46,5 (44,9-48,1)	45,6 (44,9-46,3)	43,0 (42,2-43,7)*	41,9 (40,7-43,1)*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,9 (19,4-20,5)	18,6 (18,4-18,8)*	18,8 (18,4-19,2)*	18,6 (18,3-18,9)*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	431 (428-434)	419 (412-425)*	421 (419-422)*	416 (410-423)*
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	756 (688-824)	742 (626-859)	690 (641-738)	1010 (894-1126)*
Средний объем тромбоцита, фл	5,96 (5,85-6,07)	5,96 (5,75-6,17)	6,32 (6,19-6,45)*	6,31 (6,15-6,47)*

Примечание: \* – различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 3 – Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при внутрижелудочном введении ДИНФ в субхроническом эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
ГГТ, мккат/л	0,14 (0,13-0,15)	0,17 (0,15-0,18)*	0,16 (0,15-0,18)*	0,17 (0,15-0,19)*
Фосфор, ммоль/л	1,44 (1,19-1,68)	1,88 (1,72-2,04)*	1,86 (1,63-2,1)*	1,92 (1,69-2,15)*
Мочевая кислота, ммоль/л	71,5 (54,3-88,8)	103,9 (86,7-121,1)*	100,4 (88,4-112,4)*	105,8 (94,9-116,7)*
Кальций, ммоль/л	2,45 (2,32-2,57)	2,23 (1,8-2,66)	1,79 (1,39-2,2)*	1,99 (1,88-2,11)*
Железо, ммоль/л	16,23 (9,7-22,76)	16,65 (13,38-19,92)	6,74 (5,23-8,25)*	5,46 (3,41-7,51)*
$\alpha$ -амилаза, мккат/л	10,9 (10,2-11,7)	11,0 (8,5-13,5)	12,0 (10,0-13,9)	14,7 (12,7-16,6)*
АСТ, мккат/л	5,05 (3,89-6,2)	4,98 (4,55-5,41)	4,64 (4,05-5,23)	3,38 (3,25-3,51)*

Примечание: \* – различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

милтранспептидазы (ГГТ), уровней фосфора и мочевой кислоты. В дозах 1000 и 10000 мг/кг обнаружено уменьшение содержания кальция и железа, кроме того, уровень 10000 мг/кг приводил к увеличению активности  $\alpha$ -амилазы и снижению аспартатаминотрансферазы (табл. 3). Другие учитываемые показатели – содержание липопротеидов высокой и низкой плотности, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, холестерина, альбумина, креатинина, триглицеридов, магния, мочевины, глюкозы, общего белка, билирубина,

компонентов компонента С3 и С4, иммуноглобулинов А, G и М оставались без изменений.

Со стороны функциональных показателей состояния мочевыводящей системы на 60-е сутки эксперимента у животных всех опытных групп при введении ДИНФ отмечалось увеличение суточного диуреза, снижение содержания фосфора, креатинина,  $\alpha$ -амилазы, мочевины и мочевой кислоты. Доза 10000 мг/кг изучаемого фталата вызывает снижение содержания общего белка и магния, увеличение клиренса мочевины. Так-

Таблица 4 – Показатели функционального состояния мочевыделительной системы белых крыс при внутрижелудочном введении ДИНФ в субхроническом эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Диурез, л <sup>3</sup> /сутки	2,29 (1,81-2,79)	4,4 (3,73-5,07)*	6,16 (4,41-7,91)*	8,82 (7,04-10,6)*
Кальций, мМоль/л	0,29 (0,19-0,4)	2,5 (1,23-3,78)*	1,52 (0,98-2,05)*	0,1 (0,08-0,13)*
Фосфор, мМоль/л	43,92 (27,48-60,36)	4,81 (1,74-7,87)*	14,69 (6,46-22,91)*	18,91 (12,58-25,3)*
Креатинин, мМоль/л	13,86 (11,6-16,11)	7,04 (5,44-8,65)*	7,3 (4,91-9,69)*	4,44 (3,85-5,02)*
Мочевина, мМоль/л	566 (501-632)	381 (305-456)*	291 (193-389)*	274 (232-317)*
$\alpha$ -амилаза, мккат/л	83,2 (64,5-101,9)	32,1 (25,1-39,1)*	31,1 (19,0-43,2)*	21,8 (16,5-27,1)*
Клиренс мочевины, мл/мин	0,13 (0,1-0,16)	0,16 (0,11-0,2)	0,15 (0,1-0,19)	0,25 (0,16-0,34)*
Мочевая кислота, мкМоль/л	3362 (2867-3857)	1341 (1110-1572)*	1430 (976-1884)*	799 (564-1035)*
Общий белок, г/л	15,5 (10,9-22,0)	11,6 (9,4-13,7)	14,7 (12,0-17,4)	8,8 (6,0-11,6)*
Магний, мМоль/л	3,71 (2,96-4,45)	4,08 (1,79-6,37)	3,05 (1,83-4,26)	2,22 (1,93-2,51)*

Примечание: \* – различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

же следует отметить разнонаправленные сдвиги уровней содержания кальция – при массивном воздействии 1000 мг/кг наблюдали уменьшение экскреции данного элемента, при воздействии в дозах 100 и 1000 мг/кг ДИНФ регистрировали повышенное его выведение из организма с мочой (табл. 4). При этом показатели рН, клиренс креатинина, содержание железа и альбумина в моче достоверно не изменялись.

Изучение генеративной функции самцов при воздействии ДИНФ в дозах 100, 1000 и 10000 мг/кг не выявило нарушений по показателям ОКМ семенников и придатков, общей концентрации сперматозоидов (включая определение подвижных и неподвижных сперматозоидов), средней скорости подвижных сперматозоидов.

### Заключение

Как показали результаты изучения субхронической токсичности, при интрагастральном поступлении в организм белых крыс в дозах 100, 1000 и 10000 мг/кг пластификатор для полимеров ДИНФ не оказывает кумулятивного действия на уровне летальных исходов в течение 2-месячного опыта. Функционально кумулятивные свойства изучаемого фталата проявляются нарушением функционирования нервной системы, зарегистрированным по изменению двигательной активности подопытных животных. О нарушении структуры печени, почек и селезенки свидетельствует увеличение их относительных коэффициентов массы. Воздействие ДИНФ характери-

зуется нарушением функционирования печени, в частности обмена нуклеиновых кислот, на что указывает повышение уровней гамма-глутамил-транспептидазы и мочевой кислоты в сыворотке крови крыс. При этом повышение активности сывороточной  $\alpha$ -амилазы и снижение аспаратаминотрансферазы может указывать на вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы. Изучение содержания микроэлементов сыворотки крови обнаружило наличие сдвигов минерального обмена фосфора, кальция и железа, существенное понижение последнего, вероятно, оказало негативное влияние на показатели красного кровяного ростка. Среди гематологических показателей также следует отметить повышение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита при отсутствии изменений со стороны лейкоцитарной формулы. Состояние мочевыделительной системы подопытных крыс, подвергшихся субхронической загрузке ДИНФ, в целом характеризуется снижением уровней метаболитов на фоне увеличения суточного диуреза и клиренса мочевины. Со стороны показателей генеративной функции самцов крыс при воздействии фталата в изученном диапазоне доз изменений не выявлено.

### Литература

1. Грынчак, В. А. Актуальные проблемы безопасного обращения диизононил фталата / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Тр. Белорус. гос. ун-та. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2016. – Т. 11, ч. 2. – С. 36–46.

2. Грынчак, В. А. Актуальность токсиколо-гигиенической оценки диизононил фталата как химического вещества нарушающего работу эндокринной системы / В. А. Грынчак // Сборник материалов Школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», (г. Москва, 23-25 нояб. 2016). – М., 2016. – С. 66–71.
3. Каган, Ю. С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю. С. Каган, В. В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности : тез. докл. науч. конф. – Уфа, 1964. – С. 48–49.
4. Сперанский, С. В. О преимуществах использования нарастающего тока при использовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов / С. В. Сперанский // Фармакология и токсикология. – 1965. – № 1. – С. 123–124.
5. Guide for the care and use of laboratory animals / Institute of laboratory animal resources commission on life sciences research council. – Washington, DC : National Academy Press, 1996.

*Поступила 02.10.2017 г.*

*Принята в печать 04.12.2017 г.*

## References

1. Grynchak VA, Sychik SI. Actual problems of the safe handling of diisononyl phthalate. Tr Belorus Gos Un-ta Fiziol Biokhim Molekular osnovy funktsionirovaniia biosistem. 2016;11(ch 2):36-46. (In Russ.)
2. Grynchak VA. The relevance of toxicology-hygienic assessment of diisononyl phthalate as a chemical disrupts the endocrine system. V: Sbornik materialov Shkoly molodykh uchenykh «Osnovy zdorovogo pitaniia i puti profilaktiki alimentarno-zavisimyykh zabolevanii», (g Moskva 23-25 noiab 2016). Moscow, RF; 2016. P. 66-71. (In Russ.)
3. Kagan YuS, Stankevich VV. The coefficient of cumulation as a quantitative criterion. V: Aktual'nye voprosy gigeny truda, promyshlennoi toksikologii i professional'noi patologii v neftianoi i neftekhimicheskoi promyshlennosti: tez dokl nach. konf. Ufa, RF; 1964. P. 48-9. (In Russ.)
4. Speranskiy SV. About the benefits of increasing the current ability of white mice to the summation of subthreshold impulses. Farmakologiya i Toksikologiya. 1965;(1):123-4. (In Russ.)
5. Guide for the care and use of laboratory animals / Institute of laboratory animal resources commission on life sciences research council. Washington, DC: National Academy Press; 1996.

*Submitted 02.10.2017*

*Accepted 04.12.2017*

## Сведения об авторах:

Грынчак В.А. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;  
 Сычик С.И. – к.м.н., доцент, директор, Научно-практический центр гигиены;  
 Власенко Е.К. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;  
 Ильюкова И.И. – к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены.

## Information about authors:

Grynchak V.A. – postgraduate, associate research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;  
 Sychik S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, director of the Republican Unitary Enterprise, Scientific-Practical Centre of Hygiene;  
 Vlasenko E.K. – Candidate of Biological Sciences, research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;  
 Il'yukova I.I. – Candidate of Medical Sciences, head of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены. E-mail: grinchakva@gmail.com – Грынчак Виталий Александрович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene. E-mail: grinchakva@gmail.com – Vitaly A. Grynchak.