

А.В. Мокієнко

ДІОКСИД ХЛОРУ

Том 3

Токсикологія

Острого, 2026

2

А.В. Мокієнко

ДІОКСИД ХЛОРУ

Том 2

Токсикологія

Монографія

Острого, 2026

УДК 546.134:628.16

Рекомендовано до друку Вченою радою Національного університету «Острозька академія», протокол №10 від 26.02. 2026 року.

Рецензенти:

Омельчук С.Т., доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, академік Національної академії наук вищої освіти України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України, директор Інституту оцінки відповідності, гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Андрусишина І.М., доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач сектору з вивчення мікроелементозів лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України».

Мокієнко А.В. Діоксид хлору. Том 3. Токсикологія. Монографія. 2026. 453 с.

Книга присвячена актуальній проблемі застосування діоксиду хлору як ефективного окиснювача і дезінфектанта у технологіях водопідготовки. Третій том є докладною характеристикою різних аспектів впливу діоксиду хлору і його похідних (хлоритів і хлоратів) на організм теплокровних і людини. Детально розглянуто токсикологічні профілі діоксиду хлору, хлориту і хлорату. Представлено результати власних порівняльних токсикологічних досліджень впливу діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів при знезараженні води на організм лабораторних тварин (білі щури) у субхронічному експерименті; вивчення токсичності води, обробленої діоксидом хлору, на бактеріальних тестах – культурах; еколого-гігієнічної оцінки впливу хлоритів та хлоратів, що утворюються при знезараженні діоксидом хлору стічних вод, на планктонні та бентосні форми гідробіонтів.

Книга розрахована на токсикологів, гігієністів, санітарних лікарів, викладачів і здобувачів вищої освіти медичних ВНЗ.

Не бійся досконалості -
ти ніколи її не досягнеш
Марія Склодовська Кюрі

ЗМІСТ

	ПЕРЕДМОВА	19
РОЗДІЛ 1	ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА ОРГАНІЗМ ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	21
1.1	Діоксид хлору	26
1.2	Хлорит	42
1.3	Хлорат	49
1.4	Клінічна оцінка	51
1.5	Епідеміологічні дослідження	53
1.6	Аналіз оцінки ризику здоров'ю населення	56
1.6.1	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ)	56
1.6.2	Агентство охорони навколишнього середовища США (US EPA)	62
1.6.3	Європейські держави	63
РОЗДІЛ 2	РЕТРОСПЕКТИВА ДОСЛІДЖЕНЬ	80
2.1	Дослідження метаболізму діоксиду хлору	80
2.2	Кінетика хлориту і хлорату у щурів	85
2.2.1	Абсорбція та виведення хлориту та хлорату з крові.	85
2.2.2	Розподіл хлориту та хлорату	85
2.2.3	Дослідження екскреції та метаболізму	86
2.3	Токсикологічні ефекти діоксиду хлору, хлориту і хлорату	88
2.3.1	Гематологічні ефекти	88
2.3.2	Біохімічні ефекти	89
2.3.3	Докази пошкодження інших тканин	92

2.4	Субхронічна токсичність діоксиду хлору, хлориту та хлорату у питній воді у приматів	97
2.5	Субхронічна токсичність хлориту натрію у щурів	102
2.5.1	Дослідження з визначення діапазону	103
2.5.2	13-тижневе дослідження	104
2.6	Дослідження токсикологічної значущості діоксиду хлору, хлоритів і хлоратів (китайський досвід)	113
2.6.1	Хімічні речовини	114
2.6.2	Метод випробування	114
2.6.3	Вплив розчину суміші ClO_2 на масу тіла щурів	115
2.6.4	Вплив розчину суміші ClO_2 на ефективність використання їжі щурами	116
2.6.5	Вплив розчину суміші ClO_2 на показники крові щурів	116
2.6.6	Вплив розчину суміші ClO_2 на біохімічні показники сироватки крові щурів	116
2.6.7	Вплив розчину суміші ClO_2 на печінку/масу тіла та нирки/масу тіла щурів	117
2.6.8	Гістопатологічне дослідження	118
РОЗДІЛ 3	ТОКСИКОЛОГІЧНЕ РЕЗЮМЕ ВООЗ ЩОДО ДІОКСИДУ ХЛОРУ, ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ	120
3.1	Діоксид хлору	120
3.1.1	Кінетика і метаболізм у лабораторних тварин і людини	120

3.1.2	Вплив на лабораторних тварин і тест-системи in vitro	120
3.1.2	Канцерогенність і мутагенність	121
3.1.4	Репродуктивна токсичність і токсичність для розвитку	122
3.2	Хлорит і хлорат	123
3.2.1	Кінетика і метаболізм у лабораторних тварин і людини	123
3.2.2	Вплив на лабораторних тварин і тест-системи in vitro	124
3.2.3	Канцерогенність і мутагенність	125
3.2.4	Репродуктивна токсичність і токсичність для розвитку	126
3.2.5	Інші дослідження	128
3.3	Вплив на людину	128
3.4	Механізм дії на щитовидну залозу	128
3.5	Попередні рекомендаційні значення	129
3.5.1	Діоксид хлору	129
3.5.2	Хлорит	129
3.5.3	Хлорат	130
РОЗДІЛ 4	ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДІОКСИДУ ХЛОРУ І ХЛОРИТУ	137
4.1	Летальність	143
4.2	Системні ефекти	144
4.2.1	Респіраторні ефекти	145
4.2.2	Шлунково-кишкові ефекти	146
4.2.3	Гематологічні ефекти	146
4.2.4	Вплив на печінку	150
4.2.5	Вплив на нирки	151
4.2.6	Ендокринні ефекти	152
4.2.7	Вплив на масу тіла	153
4.2.8	Імунологічні та лімфоретикулярні ефекти	154

4.2.9	Неврологічні ефекти	155
4.2.10	Репродуктивні ефекти	155
4.2.11	Вплив на розвиток	156
4.2.11.1	Діоксид хлору	159
4.2.11.2	Хлорит	163
4.3	Рак	167
4.4	Вплив на шкіру	170
4.5	Генотоксичність	172
4.8	Токсикокінетика	173
4.9	Механізми дії	179
4.9.1	Фармакокінетичні механізми	179
4.9.2	Механізми токсичності	180
4.10	Екстраполяція від тварини до людини	182
4.11	Токсичність, опосередкована через нейроендокринну вісь	183
4.12	Вразливість дітей	185
4.13	Біомаркери впливу та ефекту	186
4.14	Незвичайно вразливе населення	188
4.15	Адекватність бази даних	189
4.15.1	Визначення потреб у даних	189
4.15.1.1	Гострий вплив	189
4.15.1.2	Вплив середньої тривалості	190
4.15.1.3	Канцерогенність	191
4.15.1.4	Генотоксичність	191
4.15.1.5	Репродуктивна токсичність	192
4.15.1.6	Вплив на розвиток	192
4.15.1.7	Імунотоксичність	193
4.15.1.8	Нейротоксичність	193
4.15.2	Епідеміологічні дослідження	193
4.15.3	Біомаркери впливу та ефекту	194
4.15.4	Абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення	195
4.15.5	Порівняльна токсикокінетика	196

4.15.6	Методи зменшення токсичних ефектів	196
4.15.7	Схильність дітей.	196
4.15.8	Поточні дослідження	197
4.16	Резюме впливу на здоров'я	197
РОЗДІЛ 5	ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ХЛОРАТУ	210
5.1	Короткий виклад	210
5.2	Короткий опис небезпеки	214
5.3	Дослідження токсичності та канцерогенності хлорату натрію	216
5.4	Вплив хлорату на здоров'я	224
5.4.1	Короткий виклад впливу на здоров'я	224
5.4.2	Визначення контрольного рівня впливу на здоров'я	229
5.4.3	Інформація щодо відносного внеску джерела (RSC) з питної води для хлорату	231
5.4.4	Додаткові дані щодо хлорату в сумішах DBP з епідеміологічних досліджень	232
РОЗДІЛ 6	СУЧАСНЕ НОРМУВАННЯ ДІОКСИДУ ХЛОРУ, ХЛОРИТІВ І ХЛОРАТІВ	239
6.1	Допустима добова доза (tolerable daily intake TDI)	240
6.2	Рівень, при якому не спостерігається побічний ефект, та найнижчий рівень, при якому спостерігається побічний ефект	241
6.3	Фактори невизначеності	242
6.4	Джерело невизначеності у визначенні рекомендованих значень	244
6.5	Відносний розподіл джерел	245

6.6	Припущення за замовчуванням	246
6.7	Діоксид хлору	248

РОЗДІЛ 7	СТРУКТУРА ОЦІНКИ ВПЛИВУ ТРИВАЛІСТЮ МЕНШЕ ЖИТТЯ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН: ВДОСКОНАЛЕННЯ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ	252
7.1	Рекомендовані значення для здоров'я (NBGV) в оцінці хімічного ризику	255
7.2	Оцінка ризику LTL для якості (питної) води	259
7.3	Структура для оцінки впливу LTL на якість (питної) води	261
7.4	Практичне застосування структури LTL	273
РОЗДІЛ 8	ПОРІВНЯЛЬНІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ) ПРИ ЗНЕЗАРАЖЕННІ ВОДИ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН (БІЛІ ЩУРИ) У СУБХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ	288
8.1	Токсиколого-гігієнічні дослідження впливу ДОХ та його похідних (хлоритів та хлоратів) на показники крові та деякі значущі показники ПОЛ	291
8.2	Морфологічні особливості органів травлення та репродукції при тривалому впливі ДОХ та його	

	похідних (хлоритів та хлоратів)	296
8.3	Особливості стану обміну деяких керуючих молекул при тривалому споживанні води, що містить ДОХ або його похідні (хлорити та хлорати)	299
РОЗДІЛ 9	ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ВОДИ, ОБРОБЛЕНОЇ ДІОКСИДОМ ХЛОРУ, НА БАКТЕРІАЛЬНИХ ТЕСТАХ - КУЛЬТУРАХ	313
РОЗДІЛ 10	ЩОДО ОБҐРУНТУВАННЯ ГОРМЕЗИСУ ЯК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ БІОМЕДИЧНОЇ ПАРАДИГМИ	332
РОЗДІЛ 11	ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ, ЩО УТВОРЮЮТЬСЯ ПРИ ЗНЕЗАРАЖЕННІ ДІОКСИДОМ ХЛОРУ СТІЧНИХ ВОД, НА ПЛАНКТОННІ ТА БЕНТОСНІ ФОРМИ ГІДРОБІОНТІВ	356
11.1	Матеріали та методи досліджень	367
11.2	Дослідження впливу хлоритів на морфофункціональні властивості багатоклітинної зеленої водорості <i>Ulva rigida</i> Ag.	371
11.3	Дослідження токсичності хлоритів для прісноводних та морських безхребетних <i>Daphnia magna Straus</i> та <i>Artemia salina</i> L.	374
11.4	Дослідження токсичності хлоратів для коротко-циклічних планктонних гідробіонтів <i>Daphnia magna Straus</i> та	

	<i>Nitocra spinipes</i> Boeck	376
	ОБГОВОРЕННЯ	388

ANNOTATION

Mokienko A.V. Chlorine dioxide. Volume 3. Toxicology. Monograph.

The book is devoted to the topical problem of using chlorine dioxide as an effective oxidant and disinfectant in water treatment technologies. The third volume is a detailed description of various aspects of the effect of chlorine dioxide and its derivatives (chlorites and chlorates) on the body of warm-blooded animals and humans. The toxicological profiles of chlorine dioxide, chlorite and chlorate are considered in detail. The results of our own comparative toxicological studies of the effect of chlorine dioxide, chlorites and chlorates during water disinfection on the body of laboratory animals (white rats) in a subchronic experiment are presented; the study of the toxicity of water treated with chlorine dioxide in bacterial tests - cultures; ecological and hygienic assessment of the impact of chlorites and chlorates formed during chlorine dioxide disinfection of wastewater on planktonic and benthic forms of hydrobionts.

A summary of the literature data on the toxicological effects of chlorine dioxide and its derivatives (chlorites and chlorates), presented in sections 1, 8-11, schematically looks like this.

1. The results of chronic experiments on laboratory animals (Fridlyand S. A., Kagan G. Z., 1971) showed that chlorine dioxide, even in high concentrations - 0.5 and 5 mg / kg (or 10 and 100 mg / l) does not have a pronounced toxic resorptive effect on the body. Later data on the impact of

chlorine dioxide on the hematopoiesis system are contradictory and differ significantly from different authors. Thus, according to Daniel F.B. et al. (1990), the LOAEL (lowest observed adverse effect level) is 25 mg/l (1.9 mg/kg/day), J. P. Bercz et al. (1982) state that the NOAEL (no observed adverse effect level) as a more stringent standard is at 30 mg/l (3.5 mg/kg/day), and G.S. Moore, E.J. Calabrese (1980) state that mice that received drinking water with chlorine dioxide at a dose of 11.7 mg/kg/day (i.e. about 100 mg/l) for 30 days had no changes in hematological parameters at all.

2. It has been established (R.M. Harrington et al., 1986) that chlorine dioxide in drinking water initiates a decrease in thyroxine levels in laboratory animals (LOAEL 10 mg/kg/day and NOAEL 3 mg/kg/day). However, there are certain difficulties in interpreting such data. For example, in a study on rats (J. Orme et al., 1985), despite a slight decrease in thyroxine levels, an increase in triiodothyronine levels was noted. This indicates that the observed decrease in thyroxine levels is probably not of significant physiological and toxicological significance. Given that triiodothyronine levels were not determined in similar studies, this complicates the true assessment of the decrease in thyroxine levels.

3. A previous analysis of the literature on the assessment of the toxicological significance of chlorites allows us to state the following. Existing data from acute, subacute and chronic experiments on laboratory animals (mice, rats, monkeys, etc.) indicate certain changes in the health status of animals (hemolysis, methemoglobinemia) when consuming drinking water containing chlorites in concentrations that are not actually encountered in water treatment practice (10, 50, 100 and even 5000 mg/l). At the same time, the NOAEL of sodium chlorite according to various authors ranges from 10 mg/l (W.P. Heffernan et al., 1979) to 300 mg/l (N. Drouot, 1999). There is a significant difference in chlorite standards for

different countries (from 0.2 mg/l in Ukraine, Germany to 1 mg/l in the USA) indicates the absence of a unified methodological approach to assessing the risk of this compound. Given this, the opinion of D. Lipiak, N. Drouot (2000) that the chlorite content at the level of 1.5-1.7 mg/l in drinking water is quite safe for human health deserves attention.

4. It should be noted the lack of independent studies of the effect of chlorine dioxide and chlorite on biochemical constants of blood serum and levels of enzyme activity, in particular, containing sulfhydryl groups. In our opinion, these indicators are more informative than traditional ones (number of erythrocytes, hemoglobin level), as a test - reaction to possible oxidative destruction under the influence of chlorine dioxide and chlorite.

5. For chlorate, as the least active by-product of chlorine dioxide, the following opinion of WHO experts (1994) previously existed: "The available data on the effects of chlorate on humans and experimental animals are considered insufficient to establish a recommended value". However, the results of recent studies, reflected in the works and, especially, the guidelines, have necessitated a radical revision of this judgment and the recommended value is currently 0.7 mg/l, which is reflected in the latest WHO guidelines. According to the regulatory document of Ukraine, chlorate in water from centralized household and drinking water supply systems is not standardized.

6. According to the already cited opinion of D. Lipiak, N. Drouot (2000), it is recommended that the sum of the ratios of each indicator to its recommended value (GV) does not exceed 1, i.e.: $\text{Chlorite/GV} + \text{Chlorate/GV} \leq 1$, where GV is the recommended value. If we return to the opinion of the authors about the hypothetically safe norm of chlorite (1.5-1.7 mg/l), and also take into account that when disinfecting water with chlorine dioxide in the pH range of 6-9, chlorates make up no

more than 1% of the introduced chlorine dioxide. the recommended value, according to our data, will be: $0.2/1.5+0.002/0.7=0.137$ mg/l.

7. The mutagenicity and genotoxicity of chlorine dioxide, chlorite and chlorate are still being studied. Literature data (B.W. Lykins et al., 1986; J.R. Meier et al., 1985; N.F. Petrenko et al., 2003, 2006) indicate the need for such studies both when implementing a water supply scheme and from the point of view of comparative monitoring of the genotoxicity of water disinfected with chlorine dioxide, chlorine, and ozone. This is all the more relevant because studies of the genotoxicity of ClO_2 have shown both positive and negative results: in some studies, water treated with ClO_2 and ClO_2^- has obvious mutagenic activity; in others, no damage was detected in in vivo and in vitro tests. Later, it was found that ClO_2 dissolved in distilled water has pronounced genotoxicity in two tests on plants at concentrations similar to those typically found in tap water. This inconsistency is consistent with our data on the study of toxicity and mutagenic activity of water samples before and after treatment with chlorine dioxide in the process of implementing this technology into specific technological schemes of water treatment: in most cases, with the exception of sample No. 4 after pre-oxidation of water from the Kremenchuk reservoir and sample No. 6 of tap water of the city of Kremenchuk after disinfection with chlorine dioxide, when using this disinfectant at the stages of water treatment, a decrease in toxicity and mutagenicity of water was observed. This once again emphasizes the need for thorough water analysis to search for hypothetical xenobiotics in combination with express toxicological assessment by other modern methods (chapter 9).

8. Clinical evaluation of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in volunteers is limited to four works by J. R. Lubbers et al. (1982, 1984). The results indicate the absence of

deviations in the health of subjects, including individuals with symptoms of genetically determined deficiency of the specific enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase, which is manifested, in particular, by high sensitivity to the effects of oxidant loads and is identified by changes in hematological parameters. The authors express the need for longer studies, including on individuals with increased sensitivity to the effects of oxidants (women, children, newborns).

9. Epidemiological (from the point of view of assessing somatic parameters) studies are presented by four works and only one of them (G.E. Michael et al., 1981) can be considered as containing representative data. The conclusion of this study, based on the results of numerous hematological and serological tests, is that there is no relationship between the consumption of water disinfected with chlorine dioxide and adverse effects on public health.

Analysis of the results of previously published studies on the toxicological and hygienic assessment of chlorine dioxide, chlorites and chlorates (chapter 8), allowed us to draw the following conclusions.

1. It was established that chlorine dioxide, chlorites and chlorates at concentrations of 1.35; 1.35; 1.67 mg/l do not have a negative effect on the body of laboratory animals (white rats) with prolonged consumption of drinking water for 100 days, which is expressed in the absence of significant changes in blood parameters, PGE, and the balance of POL/AOS.

2. A slight excess of fertility was noted in the group of males and females that consumed water with chlorine dioxide, compared with the control and other experimental groups.

3. The unreliability of the studied parameters compared with the control in male rats from the first offspring of female rats that consumed water with the same ranking of the drinking regime allows us to make an indirect judgment about the

absence of embryotoxicity and teratogenicity of chlorine dioxide, chlorites and chlorates in the studied concentrations.

4. It was shown that under the given experimental conditions the studied compounds do not cause pathological changes in the gastrointestinal tract and reproductive organs. At the same time, an increase in the density of spermatogonia distribution in the testicular tubules, characteristic of the effect of chlorine dioxide, a slight increase in NO-S activity in the spleen tissue in all experimental groups, which is probably explained by the hormesis effect, as well as the presence of diapedetic exits of erythrocytes in the tissues, was noted.

5. It is assumed that prolonged exposure to the body of small doses of the studied compounds causes certain shifts in metabolic processes in various organs and systems. Based on this, further research into these aspects of the effect of chlorine dioxide, chlorites and chlorates on the body is necessary.

The ecotoxicological fragment (chapter 11) begins with a justification of the inexpediency of ecotoxicological assessment of chlorine dioxide, since it is absent in disinfected wastewater, and the need to conduct such studies for chlorite and chlorate, especially since the coverage of this problem in the literature is extremely insufficient. Here it is necessary to recognize the significant differences in the toxicological significance of chlorite and chlorate for aquatic organisms. In the case of chlorite, it was established that in order to exclude its toxic effect in aquatic ecosystems with intensive development of benthic algae - macrophytes, the concentration of chlorite in disinfected chlorine dioxide secondary-treated wastewater should not exceed 1.0 mg/l, and the median lethal concentration LC_{50} for *A. salina* and *D. magna* was 1.2 and 0.8 mg/l, respectively, which on average is also 1.0 mg/l. Thus, the results obtained allow us to judge the harmlessness of chlorites formed during the disinfection of chlorine dioxide in doses up to 2 mg/l of urban wastewater in relation to aquatic biota of

various degrees of organization. Such a risk will be even more minimal if we consider that the use of chlorine dioxide is recommended for the disinfection of wastewater from objects of increased epidemic risk, the runoff of which is orders of magnitude less than the total runoff of settlements.

It was established that the acute toxicity of chlorate (LC_{50}) for two species of short-cycle hydrobionts *D. magna* and *N. spinipes* is practically identical and is 560 and 590 mg/l, respectively; chlorate at a concentration of 100 - 250 mg/l has a significant ($P < 0.05$) toxic effect on the reproductive parameters of *D. magna* in a chronic experiment.

The results of the analytical studies performed allow us to draw the following conclusion: the current standardization of chlorites and chlorates, as by-products of chlorine dioxide, should be recognized as excessively aggravated and unjustified, which requires its radical revision, taking into account the real impact of real concentrations of these compounds in real conditions of drinking water consumption by real consumers.

This is explained by specific practical goals.

The post-war restructuring of the water treatment sector should be focused on the implementation of innovative water technologies, among which chlorine dioxide occupies an honorable place. And here the problem of standardization of chlorites and chlorates will arise, taking into account national specifics in terms of the prevalence of surface water intakes (80%) (unlike, for example, Germany, where 70% of drinking water sources are artesian and groundwater), which are extremely polluted as a result of military operations and the destruction of water treatment infrastructure. This means the need to conduct additional domestic hygienic and toxicological studies to substantiate effective doses of chlorine dioxide and safe concentrations of chlorites and chlorates.

ПЕРЕДМОВА

Цю книгу слід розглядати як логічне продовження двох попередніх [1, 2], які присвячені хімії та мікробіології діоксиду хлору. Автор повністю солідарний із колегами-авторами фрагментів цих книг, що серед усіх інших засобів знезараження води діоксид хлору є найменш вивченим. Але відносно токсикології діоксиду хлору дійсність виявилася ще більш складнішою. Як і очікував автор, при аналізі даного матеріалу, особливо чисельних аспектів нормування діоксиду хлору, хлоритів і хлоратів, виникає більше запитань, аніж відповідей. Про що красномовно свідчить розлоге обговорення наприкінці цієї книги.

Автори роботи [3] щодо аналізу біоцидної дії діоксиду хлору [2, розділ 9] зазначають наступне.

Оскільки ClO_2 є неспецифічним окисним дезінфікуючим засобом, численні дослідження вивчали бактерицидний механізм ClO_2 . Однак недостатньо досліджень його впливу на клітини тварин і рослин. Тому при використанні ClO_2 для цілей дезінфекції та стерилізації потенційний вплив на здоров'я людей і тварин залишається критичною сферою, яка потребує подальших досліджень.

Прикінцева фраза 2, попереднього тому, звучить наступним чином.

Слід визнати необхідним продовження досліджень

впливу реальних концентрацій діоксиду хлору та його похідних (хлоритів і хлоратів), які виникають у процесі очищення та знезараження питної води, на стан здоров'я споживачів із врахуванням реальних умов споживання води для пиття.

Саме це стало метою автора у цій книзі.

Література

1. Mokiienko, A. *Dioksyd khloru. Tom 1. Khimiiia.* Monograph. 2025. 611 p. URL: https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/9664/1/Dioksyd_hloru_T.1.pdf [Chlorine Dioxide. Vol. 1. Chemistry. Monograph]
2. Mokiienko, A. V. *Dioksyd khloru. Tom 2. Mikrobiolohiia.* Monograph. 2025. 415 p. URL: <https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/10270/> [Chlorine Dioxide. Vol. 2. Microbiology. Monograph]
3. Yu, J., Qiao, Y., Jin, R., Jia, M., Liu, J., He, Z., & Liu, Z. (2024). Application of chlorine dioxide and its disinfection mechanism. *Archives of Microbiology*, 206, 400. <https://doi.org/10.1007/s00203-024-04137-7>

РОЗДІЛ 1

ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА ОРГАНІЗМ ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Серед універсальних механізмів реалізації токсичності ксенобіотиків на клітинному рівні особливе місце займає окислювальний стрес, який супроводжується активацією неферментативного вільнорадикального окиснення (ВРО) та пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Вільні радикали за рахунок наявності на зовнішній енергетичній орбіті неспареного електрона мають надзвичайно високу хімічну активність та беруть участь у різноманітних метаболічних реакціях.

Дослідження останніх десятиліть довели істотну роль ВРО та ПОЛ у механізмах реакцій організму на всілякі екстремальні впливи. Оскільки різні за природою шкідливі фактори відрізняються лише специфічністю біологічної дії, (тоді як їх неспецифічний стресорний вплив ідентичний) є всі підстави розглядати активацію вільнорадикальної ПОЛ як неспецифічний компонент фізіологічних і патологічних реакцій, що характеризують напругу і є мірою активації систем. Інакше висловлюючись, активація ВРО і ПОЛ може розглядатися як компонент стрес-реакції [1, 2].

У роботі [3] обґрунтовано, що показники вільнорадикального окиснення є чутливими, інформативними, залежними від рівнів доз та експозиції. Їхні значення можуть бути критеріями для раннього виявлення та адекватної оцінки шкідливого впливу ксенобіотиків в об'єктах навколишнього середовища.

В одній із робіт [4] показано, що гіпохлорит, що утворюється *in vivo* у місцях активації фагоцитів, може взаємодіяти не тільки з третинними, як це було показано авторами раніше, але і з вторинними гідропероксидами жирно-кислотних ланцюгів з утворенням вільних О-центрованих радикалів. Саме ці радикали є ініціаторами вільнорадикальних реакцій та можуть відігравати важливу роль у розвитку низки патологічних станів.

З вільними радикалами тісно пов'язаний феномен апоптозу – запрограмованої смерті організму (В.П. Скулачов). Згідно з цією гіпотезою, інфаркт, інсульт та рак – процеси, тісно пов'язані з продукцією вільних радикалів, які, на думку автора, є біохімічними механізмами реалізації апоптозу [5].

До цієї проблеми, ймовірно, має відношення і феномен універсальної системної лабілізації мембран різних внутрішньоклітинних структур, що дозволяє розглядати даний ефект як один із найбільш ранніх біохімічних показників мембрано-пошкоджувальної дії факторів довкілля [6].

Всі дезінфектанти, зокрема окислювачі, тією чи іншою мірою можуть несприятливо впливати на здоров'я людини шляхом зміни хімічної природи органічних речовин у воді чи живому організмі. Тому загальна оцінка впливу знезараження води на здоров'я людини повинна враховувати не лише мікробіологічну якість обробленої води, а й токсичність знезаражувальних речовин та продуктів їх реакцій.

На думку багатьох авторів, провідним фактором у механізмі дії окислювачів є ініціація вільнорадикальних процесів. Теорія вільних радикалів стосується не тільки оксидантів, що містять кисень, але й галогенів та фізичних методів, які сприяють утворенню вільних радикалів. Вільні радикали взаємодіють з більшістю біохімічних компонентів клітини та викликають зміну та деградацію життєво важливих молекул [7 – 10].

На думку відомого фахівця в галузі токсикології дезінфектантів R.J. Bull (1998) [11]: «... фундаментальне завдання - форма заміни дезінфектанта, який має розглядатися з урахуванням доступних даних щодо токсичності «батьківського» дезінфікуючого засобу, з урахуванням того, що його побічні продукти не токсичні принаймні на тому ж рівні, що і при хлоруванні. Ми потребуємо серйозного розгляду прецедентів, які ми регулюємо для вирішення питання про безпечну практику обробки питної води».

Раніше (1982) [12] R.J. Bull у процесі токсикологічної оцінки речовин, що знезаражують питну воду, та їх побічних продуктів узагальнив матеріали наявних досліджень з токсикології хлору та його замінників (діоксиду хлору, хлорамінів, йоду та ін.) при знезараженні питної води. Результати токсикологічних дослідів на тваринах, отриманих у лабораторії м. Цинциннаті (США), при хлоруванні великими дозами води з поверхневих вододжерел, а також знезараження її замінниками хлору, свідчать про очевидність токсикологічного впливу хлорпохідних на тварин і можливість впливу на здоров'я. Однак, як стверджується в цитованій роботі, ступінь цього впливу та пов'язаного з ним ризику в даний час не оцінюється. Також немає підстав поки вважати, що замінники хлору менш небезпечні в санітарно-гігієнічному відношенні. Вказано,

що спадкові генетичні зміни (мутагенез) від впливу знезаражувальних речовин суттєво залежать від рН води.

В іншій роботі цього ж автора [13] (1982), присвяченій аналізу токсикологічних проблем, пов'язаних із знезараженням води, повідомляється наступне.

1. Діоксид хлору або деякі похідні його реакції, що продукуються *in vivo*, мають антитиреоїдну активність. Цей ефект констатований у мавп при концентрації діоксиду хлору 100 мг/л і може представляти істотну проблему щодо тварини, що розвивається, при нижчих концентраціях.

2. Істотно, що побічний продукт діоксиду хлору хлорит ініціює гемолітичну анемію. Хоча, ймовірно, для здорових людей рівні хлориту до 5 мг/л у питній воді не є критичними, певний ризик є правомірним для тих категорій населення, які включають осіб з винятковою чутливістю до гемолітичних агентів. Це ж стосується осіб, які перебувають на лікуванні або піддані впливу інших хімічних сполук, які мають гемолітичний вплив.

3. Якщо взяти до уваги, що дезінфекція питної води є бажаною метою, слід акцентувати увагу на відповідальності щодо мінімізації небезпеки для здоров'я, пов'язаної з використанням дезінфікуючих засобів. У цьому плані перший крок має полягати в оцінці того, які потенційні небезпеки, пов'язані з кожною альтернативою. Другий крок сприймається як спроба кількісної оцінки цих небезпек. Нарешті, третій крок у перспективі має бути рішенням у складній площині суспільного сприйняття відносної серйозності конкуруючих небезпек і економічних критеріїв. Слід констатувати, що ми, ще не зробивши до кінця перший із цих кроків, лише в окремих випадках робимо успіхи на другому. Очевидно, передчасно розглядати повне вирішення цієї проблеми, яке буде реалізовано на третьому рівні – ухвалення регулюючого рішення.

Токсиколого-гігієнічна оцінка впливу залишкових кількостей дезінфектантів питної води (хлору і діоксиду хлору) і побічних продуктів знезараження на організм теплокровних піддослідних тварин показала [14], що вважати хлор переважним джерелом утворення канцерогенів у питній воді не достатньо. При знезараженні води діоксидом хлору дозою 15 мг/л при дефіциті кальцію відзначено негативний вплив на серцево-судинну систему, а також порушення обміну речовин у щитовидній залозі з утворенням іодоорганічних сполук у тканинах.

Дослідження токсичності діоксиду хлору та його похідних (хлоритів та хлоратів), якщо їх порівнювати з аналогічними для хлору та озону, відносно нечисленні. Їх можна умовно поділити на три групи:

1. Дослідження токсикологічних порогів впливу на організм лабораторних тварин як обґрунтування можливої екстраполяції на людину, що споживає питну воду, оброблену діоксидом хлору.

2. Проведення субхронічних та хронічних експериментів на лабораторних тваринах як базису для розробки нормативів діоксиду хлору, хлоритів, хлоратів у питній воді.

3. Вивчення токсичності на добровольцях та епідеміологічні дослідження популяцій осіб, які споживали оброблену діоксидом хлору воду, як спроба максимально наближеної оцінки впливу даних речовин на організм людини.

У сімдесятих та вісімдесятих роках проведено значну кількість досліджень токсичності діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів, результати яких певною мірою сформували точку зору на потенційну небезпеку цих хімічних сполук. Незважаючи на те, що ці дослідження дійсно показали токсичні наслідки цих хімічних сполук, багато з них не були проведені згідно з вимогами Good

Laboratory Practice (GLP). Це значно обмежує їх використання для оцінки ризику та розроблення нормативних документів.

Акцентування на дії діоксиду хлору, хлориту та хлорату пов'язане з окислюючим впливом на еритроцити у лабораторних тварин: при високих дозах можлива ініціація гемолітичної анемії та метгемоглобінемії, що пояснює зниження здатності еритроцитів до перенесення кисню. Відомо також про інші наслідки, наприклад, вплив діоксиду хлору на щитовидну залозу, а діоксиду хлору і хлориту на генеративну функцію.

Починаючи з 1990 р. проведено серію токсикологічних досліджень з метою отримання даних для контролюючих установ (ВООЗ, Агенції охорони навколишнього середовища США / EPA USA /) щодо впливу діоксиду хлору, хлориту та хлорату на організм людини [15 - 17].

1.1 Діоксид хлору

Акцентування на дії діоксиду хлору пов'язане із незначними гематологічними наслідками. Проте, багато інших досліджень не представили жодних значних доказів про гематологічні наслідки у щурів, мишей і мавп [18 - 20].

У першій з відомих нам робіт [21] (1949) з вивчення токсикологічної значимості діоксиду хлору повідомляється про результати хронічного експерименту протягом 58 тижнів на щурах: споживання 100 мг/л діоксиду хлору в питній воді (еквівалент 12 і 13,4 мг/кг/день для чоловіків і жінок відповідно). Слід зазначити констатовану автором відсутність в органах експериментальних тварин будь-яких чітких гістопатологічних змін.

Відповідно до [22] (1955) в результаті хронічного експерименту на тваринах, що отримували протягом 2

років воду, що містила 10 мг/л діоксиду хлору, не встановлено будь-яких змін у їх стані порівняно з контролем, за винятком дещо більшої смертності перших, причина якої не встановлена.

Токсикологічні дослідження, проведені співробітниками Інституту гігієни у Празі [23] (1963), показали наступне. У гострих дослідах на щурах встановлено верхні параметри токсичності діоксиду хлору (DL_{50} 140 мг/кг). У спеціальних дослідах із застосуванням летальних та сублетальних доз хлориту натрію ($NaOCl_2$), розчини якого вводили тваринам внутрішньочеревно, зареєстровано значний вміст у крові метгемоглобіну (при дозі 300 мг/кг – 53%). У підгострому експерименті, що тривав 40 днів, тваринам давали воду, що містила фенол у різних концентраціях та оброблену діоксидом хлору (у дозах від 1,75 до 5 мг/л) та хлором (у дозах від 1,75 до 10-15 мг/л). Залишкові концентрації хлору та діоксиду хлору не перевищували при цьому 0,2 мг/л. У жодному з цих тестів не вдалося виявити відмінностей між дослідними та контрольними тваринами. Однак, ґрунтуючись на даних гострого досліду, авторами був зроблений висновок, що діоксид хлору не може бути рекомендований у звичайних умовах для знезараження води та використовувати його можна лише як аварійний засіб у тих випадках, коли не можна забезпечити достатню очистку води від фенолу. На основі розрахункових даних авторами було рекомендовано залишкові концентрації діоксиду хлору в питній воді на рівні 0,01-0,03 мг/л.

Умовність використаного авторами прийому викликає цілком обґрунтовані сумніви в такому низькому рівні запропонованого нормативу і, як показує аналіз результатів пізніших досліджень, ці сумніви небезпідставні.

Хрестоматійною вітчизняною роботою з вивчення токсичності діоксиду хлору є дослідження Фрідлянда С. А.

та Кагана Г. З. (1971) [24].

Автори розпочали свої дослідження із встановлення порогових концентрацій діоксиду хлору за впливом на органолептичні властивості води. У серії «закритих» дослідів, де кожен випробувач повинен був виявити дослідну пробу серед чотирьох контрольних, встановлювали порогові концентрації діоксиду хлору за впливом на запах і присмак води. Як порогова була прийнята концентрація діоксиду хлору, що надає воді запах інтенсивністю 1-2 бали і виявляється в 50% випадків.

Встановлено, що порогова концентрація діоксиду хлору за впливом на запах води становить 0,45-0,40 мг/л. Присмак інтенсивністю 1-2 бали виявляли при більш високих концентраціях цієї сполуки у воді.

У спеціальних дослідах вивчали місцеву дію діоксиду хлору. За аналогією з вивченням дії хлору встановлювали ступінь поглинання діоксиду хлору в ротовій порожнині та шлунковому вмісті, крім того, з'ясовували можливість його подразнення на слизові оболонки травного тракту. Поглинання діоксиду хлору в ротовій порожнині визначали шляхом ополіскування порожнини рота випробуваних водою, що містить діоксид хлору, в заданих концентраціях і подальшого визначення у змивах залишкових концентрацій цієї сполуки йодометричним методом. Було встановлено, що в середньому у ротовій порожнині зв'язується не більше 30 % початкової концентрації діоксиду хлору у воді. Таким чином, виявлено можливість надходження до шлунка діоксиду хлору з питною водою.

Для визначення ступеня поглинання діоксиду хлору в шлунковому вмісті використовували натуральний шлунковий сік, що є у продажу, і профільтрований, отриманий від хворих, які перебувають на лікуванні в лікувальному закладі. Виявилось, що процес інактивації

діоксиду хлору у шлунковому соку був дуже значним. За перші 5 хв. зв'язувалося до 93% введеної дози. У наступні інтервали часу інтенсивність процесу поглинання діоксиду хлору знижувалась, проте після 30 хвилин при всіх випробуваних концентраціях залишалися сліди цієї сполуки, що знаходяться на межі аналітичного нуля.

Висока потенційна здатність зв'язування діоксиду хлору в травному тракті опосередковано свідчить про відсутність можливості резорбтивної дії цієї сполуки на організм.

При вивченні місцевої дії діоксиду хлору на слизову оболонку порожнини рота в результаті проведених 50 дослідів було показано, що суттєве підвищення вмісту лейкоцитів у змивах з ротової порожнини в порівнянні з фоновими даними мало місце при застосуванні в дослідях води, що містить діоксид хлору в концентраціях 10 мг/л; при концентрації 1 мг/л відзначалася та сама тенденція. При подальшому зниженні концентрації діоксиду хлору до 0,5 мг/л кількість лейкоцитів у змивах з ротової порожнини коливалася в межах фізіологічного фону.

Дію діоксиду хлору на функціональний стан слизової оболонки шлунка встановлювали за допомогою одного з методів, що застосовуються в клінічній практиці, а саме визначення перетравлювальної здатності шлунка до згортання молока.

У нормі ферментативна активність пепсину зберігається при розведенні у 160 разів. У шлунковому соку, що використовувався авторами, згортання молока спостерігалось при розведенні в 80 разів.

При обробці шлункового соку діоксидом хлору ферментативна активність пепсину знижувалася відповідно до використаної дози. Як свідчать отримані дані, тільки при дозах 0,1 та 0,05 мг на 10 мл шлункового соку згортання молока визначалося при тих самих

розведеннях, що й у контрольних пробах. Автори відзначають, що результати дослідів *in vitro* не можна беззастережно переносити на умови звичайного питного режиму людини з використанням води, що містить невеликі концентрації діоксиду хлору, при яких важко очікувати скільки-небудь вираженого його впливу на функцію шлунка. У той же час результати цих дослідів визначили необхідність проведення прямого досліду для з'ясування можливості резорбтивної дії діоксиду хлору на організм.

У зв'язку з цим проведено хронічний токсикологічний експеримент на 30 лабораторних щурах. Тварини були розподілені на 3 групи: одну контрольну та 2 дослідні. Тварини дослідних груп отримували протягом 6 місяців діоксид хлору в дозах 0,5 та 5 мг на 1 кг ваги, вплив якого на організм тварин встановлювали за динамічним спостереженням за приростом ваги тіла, картиною периферичної крові, активності оксидазних ферментів (каталази та церуллоплазміну), фагоцитарної активності. Посмертно були визначені вагові коефіцієнти внутрішніх органів і вміст вітаміну С. Аналіз результатів дослідження не дозволив виявити змін ні по одному з тестів, які можна було пояснити впливом діоксиду хлору. Коливання у складі формених елементів периферичної крові, зниження чи підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів за окремі місяці спостережень мали місце як в дослідних, так і в контрольних групах тварин. Можна було лише відзначити стійку тенденцію у зменшенні приросту ваги групи тварин, які отримували найбільшу з випробуваних доз діоксиду хлору - 5 мг на 1 кг ваги.

При патогістологічному дослідженні тканин внутрішніх органів в окремих тварин як дослідних, так і контрольної груп виявлено помірне розширення судин слизової та підслизової оболонки стравоходу та шлунка.

Загальна структура печінки була збережена, гепатоцити звичайного виду, в окремих випадках відзначалося помірне повнокров'я центральних та міжчасткових вен.

Таким чином, і патогістологічні дослідження не дали підстав для судження про дію діоксиду хлору на організм піддослідних тварин.

Узагальнюючи результати хронічного дослідю, автори роблять висновок, що діоксид хлору, навіть у великих концентраціях - 0,5 і 5 мг/кг (або 10 і 100 мг/л) не має вираженої токсичної резорбтивної дії на організм.

Результати проведеного дослідження дозволили зробити такі науково-практичні висновки:

1. Для запобігання погіршенню органолептичних властивостей води при знезараженні діоксидом хлору залишкові концентрації реагенту не повинні перевищувати 0,4-0,5 мг/л.

2. Концентрація діоксиду хлору в питній воді, допустима за органолептичним показником, менша в 10 і більше разів нешкідливих концентрацій, встановлених у токсикологічних дослідженнях.

3. Існуючі в літературі вказівки про необхідність обмеження використання діоксиду хлору для обробки питної води через небезпеку для здоров'я населення не мають підстав.

У субхронічних експериментах з вивчення токсичності у щурів обох статей вивчали вплив різних доз (25, 50, 100, 200, 250 мг/л) хлору, монохлораміну та діоксиду хлору в споживаній питній воді протягом 90 послідовних днів [19]. Жоден з дезінфікуючих засобів не був причиною передчасної смерті при будь-якій із використовуваних концентрацій. Найвища доза хлору (250 мг/л), як встановлено, не мала жодного помітного несприятливого рівня ефекту. При 200 мг/л монохлораміну (найнижчий зареєстрований несприятливий рівень ефекту)

встановлено зменшення ваги тіла та органів у щурів обох статей, незначне зменшення кількості еритроцитів та кальцію сироватки у самців. Діоксид хлору ініціював пов'язане з дозуванням зменшення ваги тіла та органів при концентраціях 25 мг/л, але його найістотнішим токсичним ефектом була індукція при всіх концентраціях запалення слизової носової порожнини.

Три найвищих дози діоксиду хлору (100, 200, 250 мг/л), що використовуються в цьому 90-денному експерименті, викликали дозо-залежні зменшення споживання води (для обох статей) та їжі у найвищій дозі для самців. Зменшене споживання води, на думку авторів, найімовірніше спричинене підвищеною смаковою толерантністю. Однак, зменшене споживання їжі може бути показовим через викликану дезінфікуючим засобом системну токсичність. При цьому констатовано зменшення ваги у самців і самок (10 % і 26 % відповідно) при споживанні води, що містить діоксид хлору в концентрації 200 мг/л. Показано пов'язане з дозою скорочення абсолютних та відносних ваги печінки обох статей та ваги селезінки у самок. Хоча гематологічні та клінічні параметри не показали жодних пов'язаних із дозою ефектів, зміни деяких ферментів (АСТ, ЛДГ) у самців дозволяють припустити токсичну дію на печінку.

Гістопатологічні дослідження дозволили ідентифікувати зміни назальної слизової оболонки у тварин обох статей. Констатовано гіперплазію клітин при дозах 100 і 200 мг/л у самок і при всіх дозах діоксиду хлору у самців. Підгостре запалення слизової оболонки носа було значно виражено у самців при 25 мг/л і в обох статей при більш високих концентраціях діоксиду хлору.

Взаємозв'язок цих гістопатологічних результатів з пероральним шляхом надходження діоксиду хлору не встановлено. На думку авторів, носові ушкодження

відбувалися, мабуть, через інгаляцію парів діоксиду хлору або отруєння парами після пиття. Малоймовірність такого припущення очевидна, оскільки з питної води у повітря не виділяється така кількість діоксиду хлору [25]. Через відсутність мінімального кількісного рівня впливу інгаляції діоксиду хлору, пов'язаного з питною водою, інтерпретація цього вивчення дозволила встановити пероральний LOAEL 25 мг/л (1,9 мг/кг/день) [19].

З цієї роботи автори [19] роблять три, безсумнівно важливі, науково-практичні висновки:

1. Фактична концентрація дезінфікуючого засобу, необхідного для знезараження споживаної води, залежить від його ефективності як біоциду. Таким чином, діоксид хлору як сильніший дезінфектант можна використовувати при нижчій концентрації, ніж деякі менш ефективні агенти (хлор, хлорамін).

2. Дослідження токсичності дезінфікуючого засобу має обов'язково враховувати токсичність побічних продуктів, що утворюються внаслідок реакції з екзогенними природними сполуками (наприклад, гуміновими кислотами).

Першими встановленими токсикологічними ефектами діоксиду хлору були зміни системи гемопоєзу [26, 27]. Встановлено формування гемолітичної анемії як наслідок окисного пошкодження мембрани еритроцитів [25]. Здатність діоксиду хлору окислювати гемоглобін до метгемоглобіну з індукцією гемолітичної анемії вивчена у ряді робіт [26, 27, 29, 30]. У цих дослідженнях мишей та щурів напували питною водою, що містить 1-1 000 мг/л діоксиду хлору протягом тривалого часу (до одного року). Ці експерименти закінчилися дозами приблизно 0,1-10 мг/кг/день для щурів і 0,18-18 мг/кг/день для мишей (1-100 мг/л), що можна порівняти з дозами, що використовуються у роботі [19].

Не можна не відзначити, що депресія рівнів глутатіону в еритроцитах під впливом ClO_2 у концентраціях 10 та 100 мг/л мала тенденцію зникати при безперервному (суцільному) експонуванні [29]. На думку авторів, така адаптація є результатом пригнічення рівнів каталази еритроцитів.

В огляді доступної на 1982 літератури [30] з досліджень гострої та хронічної токсичності ClO_2 , ClO_2^- і ClO_3^- в питній воді на щурах, мишах і курчатах констатовані зміни гематологічних параметрів у всіх піддослідних тварин. Зазначені зміни були дозо-залежними та зустрічалися при дозах до 1000 мг/л. У хронічних експериментах щурів напували водою з дозами ClO_2 до 1000 мг/л, NaClO_2 або NaClO_3 100 мг/л протягом одного року. Дослідні групи тварин, які отримували ClO_2 , ClO_2^- і ClO_3^- , показали зміни морфології та осмотичної резистентності еритроцитів; у вищих дозах спостерігалася помірна гемолітична анемія. Аналіз вмісту глутатіону крові та ферментів еритроцитів показав залежне від дози зменшення глутатіону в дослідних групах. Вища окисна здатність ClO_2 , ClO_2^- і ClO_3^- викликала зниження еритроцитарного глутатіона, що може розглядатися як біохімічна основа інших гематологічних змін. Показано, що ClO_2 , ClO_2^- і ClO_3^- змінюють включення ^3H -тимідину в ядра різних органів щурів. Ці дані свідчать про можливість збільшення зростання клітин слизової шлунково-кишкового тракту і уповільненого синтезу ДНК в деяких органах. Встановлено депресію синтезу ДНК у яєчках з інгібуванням сперматогенезу та репродуктивну токсичність у щурів – самців.

Найстійкіший токсикологічний ефект, встановлений у цих експериментах, був пов'язаний із збільшенням активності каталази еритроцитів крові у щурів, які споживали воду з концентрацією діоксиду хлору 100 мг/л,

та у мишей – 10 та 100 мг/л. Так само збільшені показники змін еритроцитів спостерігали у щурів після чотирьох місяців дії, але тенденція до зміни осмотичної резистентності еритроцитів, що веде до гемолізу, розвивалася у щурів після дії діоксиду хлору в концентрації 1-10 мг/л протягом дев'яти місяців.

Навпаки, в роботі [31] констатовано, що у мишей, які отримували питну воду з діоксидом хлору в дозі 18 мг/кг/день протягом 30 днів, були відсутні зрушення в гематологічних параметрах, включаючи активність глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, число еритроцитів, гемоглобіну та осмотичної резистентності еритроцитів. Крім цього, діоксид хлору не викликав істотних змін у прийомі води та їжі.

В роботі [32] досліджували хронічну токсичність діоксиду хлору при щоденному протягом 6 місяців внутрішньошлунковому введенні самцям білих щурів розчинів із вмістом діоксиду хлору 0,05, 0,25, 1,0 та 2,0 мг/л (0,003, 0,01, 0,05 и 0,1 мг/кг). Тваринам контрольної групи вводили дехлоровану водопровідну воду в еквівалентних обсягах. Встановлено достовірні зменшення маси тіла, відносних коефіцієнтів (ВКМ) щитовидної залози та надниркових залоз, збільшення ВКМ печінки та рівнів метгемоглобіну та глутатіону відновленого, особливо виражені при дії максимальної дози.

Дослідження впливу діоксиду хлору на функцію щитовидної залози зелених африканських мавп, проведені в секторі токсикології та мікробіології дослідницької лабораторії оцінки здоров'я ЕРА США (м. Цинцинатті) [18], показали наступне. У цих експериментах доза діоксиду хлору була збільшена покроковим способом, що дозволило розглядати кожну тварину як власний контроль на початку експерименту перед впливом та наприкінці 8-тижневого періоду відновлення після закінчення експерименту.

Встановлено, що 4-тижневий вплив діоксиду хлору в дозі 30 мг/л (еквівалент 3,5 мг/кг/день) суттєво не впливав на рівень тироксину сироватки крові. Однак протягом 1 тижня після збільшення дози до 100 мг/л (еквівалент 9,5 мг/кг/день), рівні тироксину сироватки впали. Після 4 тижнів такого впливу рівні тироксину знижувалися, становлячи менше 75% початкових величин. Через 9 тижнів після закінчення експерименту рівні тироксину сироватки відновилися до початкових значень. Доза діоксиду хлору 400 мг/л (еквівалент 25,6 мг/кг/день) протягом 6 тижнів впливу зменшила рівні тироксину сироватки лише на 12 %, а еквівалентні рівні впливу хлориту фактично незначно збільшили рівні тироксину сироватки. Відзначено також відсутність будь-якого впливу на щитовидну залозу в особин, які постійно споживали питну воду з муніципальної системи водопостачання з концентрацією діоксиду хлору 1 мг/л.

Дія діоксиду хлору на щитовидну залозу вивчалася також у деяких інших дослідженнях. Констатовано значне зниження рівня гормонів щитовидної залози у щурів та мавп, які споживали питну воду, що містила діоксид хлору у різних концентраціях [33, 34]. Виходячи зі зниження вмісту тироксину в організмі лабораторних тварин, встановлено мінімальний рівень спостережуваної негативної дії (LOAEL) на рівні 10 мг/кг/день та відсутність спостережуваної негативної дії (NOAEL) на рівні 3 мг/кг/день.

Проте існують певні труднощі в інтерпретації таких даних. Наприклад, у дослідженні на щурах [33], незважаючи на незначне зниження вмісту тироксину, відмічено зростання вмісту трийодтироніну. Це свідчить про те, що констатоване зниження рівня тироксину немає істотного фізіологічного і токсикологічного значення. З огляду на те, що в аналогічних дослідженнях [18, 33] не

визначали рівні трийодтироніну, це ускладнює справжню оцінку зниження вмісту тироксину [25].

Повідомляється [14], що діоксид хлору, можливо, змінює метаболізм йоду, що спричиняє формування йодованої органіки в організмі. Токсикологічне значення цього явища потребує вивчення, результати якого можуть пояснити зазначений вище антитиреоїдний ефект діоксиду хлору.

Цю думку один із авторів (J. Bercz) розвиває в наступній роботі (1986) [35], де зроблено спробу аналізу тиреоїдних токсикологічних ефектів діоксиду хлору. Експерименти з мавпами і щурами показують, що біологічна активність дезінфектантів, що споживаються всередину, виражається в хімічній взаємодії з епітелієм слизової, продуктами секреції та вмістом травного тракту. Існує доказ, що основний партнер цієї редокс - взаємодії - йод харчового походження, який є повсюдним у шлунково-кишковому тракті. Таким чином, результати підгострого експерименту, де діоксид хлору у питній воді зменшує рівні тироксину сироватки крові у свавців, пояснюється змінами хімічної форми біодоступного йоду. Раніше повідомлялося, що окислювачі, які містять хлор, - дезінфектанти окислюють базальний йод шлунково-кишкового тракту. Продукти реакції йоду, що утворюються, активно приєднуються до органічних речовин ковалентним зв'язком. Ступінь формування такої йодованої органіки пропорційна величині редокс - потенціалу між йодом та дезінфектантом. Оскільки при пероральному надходженні ClO_2 сприйнятливість щитовидної залози до біодоступного йоду не зменшується, ймовірно, останній не впливає істотно на дефіцит йоду і, відповідно, зменшення гормоногенезу. Поглинання йодованих молекул у складі нутрієнтів, гормонів або клітинних компонентів травного тракту, які мають тиреоїдні або тиреоїдні

властивості, є найбільш адекватною гіпотезою для пояснення зазначених ефектів.

Дослідження, що оцінюють наслідки для розвитку та народжуваності, свідчать про зниження кількості зачатків та живих плодів у самок щурів під впливом діоксиду хлору у кількості 10 мг/кг/день у питній воді перед овуляцією та під час вагітності [36]. Показано затримку у розвитку нервової системи та активності руху у молодих щурів, матері яких були піддані в пізніх стадіях вагітності впливу води, знезараженої діоксидом хлору [34, 37, 38]. На підставі досліджень у щурів [34], US EPA інтерпретувало оцінку ризику для діоксиду хлору наступним чином: LOAEL як 14 мг/кг/день та NOAEL як 3 мг/кг/день. Однак очевидними є труднощі оцінки якості цих досліджень. По-перше, активність руху молодих щурів незрівнянно індивідуальна, як цього вимагає нинішня процедура досліджень; по-друге, результати фіксувалися лише певні дні, що знижувало їх значення; по-третє, не були проведені дослідження інших параметрів внутрішньоутробного розвитку, які зазвичай досліджуються при ідентифікації нейротоксичності.

Повідомляється про сперматоцидний ефект діоксиду хлору у мишей, підданих впливу в дозі 16 мг/кг/день [39].

Окремі експериментальні роботи показують, що споживання білими голубами - самцями питної води, що містить діоксид хлору в концентрації 15 мг/л у поєднанні з дієтою, високо насиченою ліпідами та кальцієм, супроводжувалося розширенням аортальних клапанів, підвищенням рівня холестерину та збільшенням розміру тромбоцитів. Це, на думку авторів, може збільшувати ризик серцево-судинних захворювань [40]. Слід зазначити, що ризик помилкової екстраполяції таких даних на людину досить високий.

Дослідження [41] присвячено оцінці впливу ClO_2 та його метаболітів на формуванні хлороформу, включення ^3H -тимідину в клітини органів та активність печінкових мікосомальних ферментів у щурів-самців. Тварини пили воду з концентраціями ClO_2 у питній воді 0, 10 та 100 мг/л, ClO_2^- та ClO_3^- 1, 10 мг/л щодня протягом одного року. Рівні хлороформу крові були значно зменшені у групі ClO_2 на 2, 10 та 12 місяці; у групах ClO_2^- та ClO_3^- показані подібні зменшення через один рік. Однак, значних змін рівня хлороформу в печінці, нирці, селезінці, яєчках і мозку в дослідних групах у тому ж інтервалі часу не спостерігалось. Слід зазначити, що діоксид хлору (5 мг/л) уповільнював формування хлороформу, утвореного в результаті реакцій HOCl (5, 10, 20 мг/л) і натрію лимоннокислого (1 мМ), а ступінь інгібування залежала від співвідношення ClO_2/HOCl . Встановлено, що споживання щурами питної води з концентрацією ClO_2 і ClO_2^- 10 і 100 мг/л протягом трьох тижнів уповільнює включення ^3H -тимідину в ядра клітин яєчок та тонкої кишки; ClO_2 – у печінці. Показано значне збільшення активності печінкової гідроксилази групи ClO_2 в концентрації 100 мг/л; деяке зменшення тривалості гексабарбіталового сну у групі ClO_2 через рік, тобто після закінчення експерименту.

Робота [42] присвячена метаболізму та фармакокінетиці діоксиду хлору та його похідних у концентраціях 1, 10, 100 та 1000 мг/л. В експериментах на щурах використовували мічений ^{36}Cl діоксид хлору. Дослідження показали, що ClO_2 перетворюється до Cl^- , ClO_2^- та ClO_3^- . ClO_2^- виділяються як Cl^- та ClO_2^- ; ClO_3^- - як Cl^- , ClO_2^- та ClO_3^- відповідно. Після перорального введення $^{36}\text{ClO}_2$ швидко поглинався в шлунково-кишковому тракті, при цьому період напіврозпаду виділення ^{36}Cl становив 44 години, відповідаючи постійної швидкості 0,016/год. Через 72 години максимальна концентрація $^{36}\text{ClO}_2$ відзначена у

плазмі, а потім у нирках, легенях та шлунку. Після перорального прийому $^{36}\text{ClO}_2^-$ та $^{36}\text{ClO}_3^-$ пік ^{36}Cl досяг у плазмі через 2 години та 1 годину відповідно. Для $^{36}\text{ClO}_3^-$ максимальна тривалість виділення склала 24 години, тоді як виділення $^{36}\text{ClO}_2^-$, ймовірно, було пов'язане з біотрансформацією. Визначення хлороформу в крові через рік показало значно вищі рівні порівняно з контролем у групах з концентраціями 100 та 1000 мг/л на відміну від груп 1 або 10 мг/л. Автори приходять до висновку, що ClO_2 та його метаболіти $^{36}\text{ClO}_2^-$ та $^{36}\text{ClO}_3^-$ елімінуються з організму швидше за хлор і не збільшують концентрації тригалометанів у низьких дозах.

Однією з характеристик токсичності питної води є сумарна мутагенна активність (СМА) – оцінка біологічної активності усієї суми хімічних забруднювачів води при використанні як індикаторів біологічних тест-об'єктів (тест Еймса) [43].

Автори роботи [44] порівнювали токсичність води з початковим вмістом загального органічного вуглецю 21 мг/л після обробки озоном, хлором та діоксидом хлору. Воду окисляли високими дозами хлору та діоксиду хлору (21 мг/л) так, щоб отримати залишкову концентрацію 0,2 мг/л після 60 годин контакту. Озон застосовували у дозі 10 мг/л. Отримані методом адсорбції на смолі екстракти показали, що хлорована вода є високотоксичною. У той же час не виявлено жодної токсичності у воді, яка оброблена діоксидом хлору або озоном. Спостерігалася незначна мутагенність при сумісному використанні хлору з діоксидом хлору у концентраціях 10,5 мг/л. Еквівалентно рівні показники мутагенності, які отримали при хлоруванні води, виявили при обробці одночасно озоном та хлором у концентраціях відповідно 10 та 21 мг/л. У цьому випадку мутагенність знижувалась лише при підвищенні концентрації озону до 33,2 мг/л.

У роботі [45] встановлено зниження СМА води, яка оброблена озоном, але інші дезінфектанти (хлорамін, діоксид хлору, перекис водню) не виявили суттєвого впливу на СМА води. Після хлорування СМА води збільшується пропорційно дозі хлору.

Мутагенний потенціал діоксиду хлору, хлориту та хлорату було оцінено в експериментах на мишах [39] протягом п'яти послідовних днів. Констатовано відсутність мутагенної активності всіх сполук.

Вивчення мутагенної активності, обумовленої побічними продуктами, при знезараженні води хлором, діоксидом хлору, озоном та УФ-опроміненням [46] показало наступне. Річкову воду рр. Рейн і Маас подавали в реакційний бак (РБ), в який вводилися озон, хлор або діоксид хлору. Перед подачею зазначених реагентів здійснювалося регулювання значення рН води дозуванням до неї HCl або NaOH. Час перебування води в РБ становив приблизно 15 хвилин. Показано, що збільшення мутагенної дії після обробки води діоксидом хлору подібне до того, якщо воду обробити хлором.

Подібні результати досліджень мутагенності питної води після знезараження діоксидом хлору представлені в роботі [47].

Діоксид хлору серед інших дезінфектантів (озону, монохлораміну та хлору) досліджували у п'яти токсикологічних тестах: експрес – токсичності Ames, підгострий експеримент на мишах, шкірний тест ініціації-промоції на мишах SENCAR, тест фокусів печінки шурів та тест аденоми легені у мишей [48]. Мета полягала у визначенні загальної токсичності та мутагенного/канцерогенного потенціалу, пов'язаного з використанням дезінфекції та/або обробки питної води на GAC. Результати показали, що ці зразки були мутагенними. Концентрати питної води (кратність 4000) не підвищували

канцерогенну активність у мишей SENCAR, фокусах печінки щурів та тестах аденоми легені.

У роботі [49] встановлено, що після фільтрації GAC діоксид хлору меншою мірою підвищує мутагенну активність води, ніж хлор.

US EPA віднесло діоксид хлору до категорії речовин, які «не класифікується з точки зору канцерогенності у людини».

1.2 Хлорит

Як встановлено, хлорит є сильнішою сполукою, порівняно з діоксидом хлору та хлоратом, за ступенем впливу на організм деяких видів теплокровних тварин [30].

Головним токсикологічним ефектом хлориту, що настає після короткочасної експозиції, є гемоліз еритроцитів. Це відзначено у кількох видів тварин, у тому числі у щурів, кішок, мавп *in vivo*, а також у людини *in vitro* [20, 26, 28, 50 – 52]. Такий ефект, як показує аналіз численних досліджень, значно більше притаманний хлориту, ніж хлорату [25].

Це підтверджується результатами двох 90 денних субхронічних експериментів на щурах [51, 52].

У першому з них [51] щурам давали питну воду, що містила хлорит у концентраціях 0, 10, 50, 100, 250 та 500 мг/л (що рівноцінно 0, 1, 5, 10, 25 та 50 мг/кг ваги тіла). У щурів, підданих впливу дозою 100 мг/л хлориту, констатовано зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту через 30 та 60 днів. Однак через 90 днів ці параметри поверталися до рівня, близького до норми. Це, очевидно, означає, що мала місце «окислювальна

адаптація» до впливу хлориту. Оскільки доза 50 мг/л призводила до стабільного зниження вмісту глутатіону в еритроцитах, це визначило NOAEL на рівні 10 мг/л (або 1 мг/кг ваги тіла). Результати цих досліджень ВООЗ використовувала як основу для рекомендації вмісту хлориту в питній воді (1993).

Результати наступних 90 – денних експериментів на щурах підтвердили дані попередніх досліджень про превалювання змін системи гемопоезу [52]. Вивчено дози 0, 10, 25 та 80 мг хлориту натрію/кг ваги тіла/день, що еквівалентно 7,4; 18,6 та 59,7 іона хлориту/кг/день. Досліджували загальний та хімічний склад крові та сечі, рівень глутатіону в еритроцитах не визначали. При дозі 80 мг/кг/день констатували кілька випадків летальності тварин з преморбідними морфологічними змінами в еритроцитах. Середня кількість еритроцитів знизилася у щурів обох статей, а у кількох тварин відмічено порушення гемопоезу в селезінці. У самців знизився рівень гематокриту та гемоглобіну; підвищився рівень метгемоглобіну. За результатами цих досліджень визначено LOAEL на рівні 25 мг/кг/день (еквівалентно 18,6 мг хлориту/кг/день) та NOAEL на рівні 10 мг/кг/день (еквівалентно 7,4 мг хлориту/кг/день). Слід зазначити, що величина NOAEL у цьому дослідженні у 7,4 рази вища, ніж у попередньому [51], що, ймовірно, пояснюється взаємозв'язком цього показника зі зниженням вмісту глутатіону в еритроцитах.

Слід констатувати відсутність ясності щодо більшої сприйнятливості організму людини до дії хлориту на еритроцити, ніж аналогічний вплив на експериментальних тварин. Отримані результати слід віднести до суперечливих: хоча кров щурів була чутливіша, ніж людська, при меншому рівні хлориту, при його високому вмісті людська кров виявлялася більш чутливою до

окислюючого пошкодження.

Іншим токсикологічним аспектом є визначення впливу хлориту на розвиток плода. US EPA [15] спиралося у своїй оцінці ризику для хлориту у питній воді на віддалені наслідки [53]. У цьому дослідженні показано наслідки для розвитку нервової системи на основі зниження рухової активності у молодих щурів при дозі хлориту 3 та 6 мг/кг/день. Однак, існує недолік в організації дослідження, який полягав у тому, що тварини не були оцінені індивідуально і не вимірювалися багато параметрів, що типово контролюються в дослідженнях розвитку нейротоксичності. З цієї точки зору, одиничність випадку, пов'язаного зі зміною активності руху, так само як за відсутності інших негативних наслідків, не дозволяє трактувати цей результат, як тільки токсичний вплив.

У відповідь на побоювання US EPA щодо нейротоксичності хлориту у молодих тварин проведено двоетапне дослідження розвитку нейротоксичності та впливу на репродуктивну функцію [54]. Це дослідження оцінювало одночасно наслідки для народжуваності та параметри розвитку нервової системи. Хлорит натрію вводили безперервно двом поколінням щурів у дозах 0, 35, 70 та 300 мг/л у питній воді. Оцінка включала стандартні параметри репродукції та показники народжуваності, дослідження сперми, естрогенний цикл, параметри розвитку нейротоксичності (функціональні спостереження, активність руху, плавання лабіринтом), гематологічні параметри, аналіз гормонів щитовидної залози в сироватці крові, гістологію репродуктивних органів та нервових тканин. Встановлено, що введення хлориту натрію зумовило зменшення споживання води та їжі у всіх групах, зниження ваги тіла у групах для доз 70 та 300 мг/л. Не виявлено доказів репродуктивної токсичності. Не настали значних змін в ембріональному розвитку. У групах для доз

300 мг/л відмічено незначну анемію, рівень гормону щитовидної залози не змінився. Дуже обмежені та поодинокі зміни в нервовій системі мали сумнівну нейротоксичну дію. При обробці результатів цих досліджень доза 300 мг/л прийнята за рівень відсутності впливу, що спостерігається (NOEL), якщо йдеться про наслідки для народжуваності та гормону щитовидної залози. За рівень відсутності шкідливого впливу (NOAEL) за гематологічними показниками і параметрами нейротоксичності визнано відповідно 70 і 300 мг/л. Результати свідчать про незначний вплив на народжуваність чи параметри народжуваності та нейротоксичності.

При дії максимальної концентрації 100 мг/л діоксиду хлору в питній воді не відмічено гематологічних змін у мишей ліній A/J і C57L/J. Хлорит за аналогічних умов викликав збільшення осмотичної резистентності еритроцитів, гематокриту та активності глюкозо-6-фосфатдегідрози у мишей обох ліній. Коли хлорит впливав на вагітних мишей лінії A/J, це супроводжувалося значним зменшенням ваги щурів у постлактаційному періоді та нижчому середньому прирості ваги. У мишей, підданих дії 100 мг/л хлориту в їх питній воді протягом 120 днів були відсутні гістопатологічні зміни в нирковій структурі [55].

В іншій роботі [56] досліджували потенціал ембріотоксичності та тератогенності хлориту натрію на щурах лінії Sprague-Dawley.

В експерименті групи вагітних щурів (до 13) містилися у клітинах індивідуально. Реєстрували вагу тіла, харчування та витрату води на 1, 8, 15 та 22 дні вагітності. У дослідних групах самки отримували хлорит на 8-15 дні трьома шляхами: з питною водою у вільному напуванні в концентрації 0,1%, 0,5% або 2% (1000, 5000, 20000 мг/л), з внутрішньочеревними ін'єкціями (ВЧІ) в дозах 10, 20, 50

мг/кг, внутрішньошлунково (ВШ) через зонд у дозі 200 мг/кг. Плоди зважували, вимірювали та досліджували м'які та кісткові тканини. При щоденному введенні хлориту ВЧІ (20 та 50 мг/кг) та ВШ спостерігалися вагінальні та уретральні кровотечі. Щоденне ВЧІ- введення в дозах 10, 20 і 50 мг/кг викликало 0, 50 і 100% летальність самок відповідно. У групі самок, які отримували хлорит у питній воді, летальність не зареєстрована, але вага тіла, витрата води та їжі зменшилися у всіх дозах, крім 0,1%. У самок, підданих дії хлориту ВЧІ - і ВШ-шляхами, виявлено порушення морфології еритроцитів, зниження числа щурів у посліді, збільшення частоти мертвородження та ембріональної резорбції. Пиття води з хлоритом у концентрації 0,1% та 0,5% не викликало значної ембріотоксичності. В усіх дослідних групах були відсутні значні грубі зміни м'яких і скелетних тканин та постнатального зростання щурів.

Повідомляється про сперматоцидний ефект хлориту, коли щурів-самців напували питною водою, що містила 100 або 500 мг/л або 40 мг/кг/день цієї сполуки [39].

У цитованій роботі [20] встановлено наявність гематологічних ефектів (зменшення числа еритроцитів, гемоглобіну), пов'язаних з наявністю хлориту. Показник NOAEL, встановлений у цьому експерименті, становив 100 мг/л.

У повідомленні про результати вивчення токсичності хлоритів [57] представлені токсикологічні профілі 3 різних співвідношень діоксид хлору/хлорит. Перший - вивчення токсичності в підгострих дослідах на щурах, які отримували протягом 90 днів хлорит натрію. Результати показали, що першим було встановлено токсикологічний ефект на показники крові. У другому дослідженні на кроликах вивчали тератогенний ефект для визначення впливу на плід, що розвивається (кролики

отримували хлорит натрію з питною водою в період вагітності). Отримані дані не виявили вад розвитку або дефектів у новонароджених, які могли б бути наслідком дії випробуваного реагенту, навіть при введенні його в концентраціях, близьких до токсичних для матері. У третій серії досліджували вплив на репродуктивну функцію та розвиток нервової системи у 2-х поколінь, результати якого викликали занепокоєння щодо констатованої нейротоксичності у молодих тварин. Тварини-батьки у цій серії досліджень отримували препарат протягом 6-8 тижнів. Оцінки впливу на розвиток нервової системи проведені на F1 поколінні, яке зазнавало дії випробуваного реагенту в утробі матері, через молоко (лактацію) і потім протягом усього життя. Отримана нова інформація щодо розвитку та впливу на нервову систему у другого покоління, як і попередні результати, має бути ретельно проаналізована.

Узагальнення результатів вивчення впливу хлориту натрію на організм теплокровних тварин у хронічному санітарно-токсикологічному експерименті дозволило авторам встановити основні гігієнічні параметри хлориту натрію [58]: за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості максимально недіючою концентрацією визнано 0,2 мг/л.

Ці дослідження лягли в основу відповідних нормативних документів, які раніше регламентували ГДК для хлориту натрію (0,2 мг/л) [59, 60]. Цей норматив відповідає рекомендованому ВООЗ (1994) для хлориту [61]. В останніх посібниках ВООЗ за якістю питної води (2004, 2011, 2017, 2022) [62-65] рекомендована величина вище і становить 0,7 мг/л.

Вивчено епідермальну гіперплазію у самок мишей SENCAR після обробки водними розчинами різних дезінфектантів: хлорноватистої кислоти (НОСІ), гіпохлориту натрію (NaOCl), діоксиду хлору (ClO₂) та

монохлораміну (NH_2Cl) [66]. Тварин піддавали обробці повністю (крім голови) протягом 10 хвилин 4 дні у першому експерименті і протягом 1 дня (крім NH_2Cl) у другому експерименті. Тварин виводили з досліду в день після обробки (експеримент 1) або на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 та 12 день після обробки (експеримент 2). Товщина шкіри виміряна мікроскопією із збільшенням 400 за допомогою окуляра – мікрометра. Концентрації дезінфектантів становили 1, 10, 100, 300 та 1000 мг/л в експерименті 1 та 1000 мг/л в експерименті 2. Товщина міжфолікулярного епідермісу (IFE) у контролі була $15,4 \pm 1,5$ мікрона. Після 4 днів обробки HOCl , ClO_2 та NaOCl у концентрації 1000 мг/л спостерігали збільшення товщини (IFE) до $39 \pm 7,0$, $40,2 \pm 11,8$ та $25,2 \pm 6,1$ мікрон відповідно. HOCl та ClO_2 у концентрації 300 мг/л викликали збільшення IFE до $30,0 \pm 13,1$ та $16,8 \pm 0,8$ мікрона відповідно. Реакція на HOCl була залежною від дози; мінімально ефективна доза становила 100 мг/л. У попередніх випробуваннях виявлено, що реакція на HOCl була максимальною через 4 дні і мала тенденцію зменшуватись при подальшій обробці. Дослідження динаміки після одноразової обробки HOCl в концентрації 1000 мг/л показало прогресію потовщення IFE від $18,3 \pm 1,4$ на 1 день до $30,8 \pm 8,0$ на 8 день, зменшуючись до $19,1 \pm 6,2$ мікрон на 12 день.

Дослідження канцерогенності хлориту в дозі 100 мг/кг шляхом аплікації (двічі щотижня) до голених задніх частин мишей лінії Sencar протягом 51 тижня показало відсутність канцерогенного ефекту на відміну від диметилбензантрацену (DMBA) при дозі 20 ммоль за той же період часу [67].

Досліджено канцерогенну активність хлориту натрію в концентрації 0,025 % (низька доза) або 0,05 % (велика доза) у питній воді на мишах B6C3F1. В експерименті використовували по 150 самців і самок

протягом 80 тижнів, після чого тварин повернули до звичайного питного режиму (дистильована вода) [68]. Мишей виводили з досліду через 85 тижнів початку експерименту. Онкогенез констатований у 32% тварин у контролі, у 34% при низькій дозі та 26% при великій дозі у самок; 46% (контроль), 57% (низька доза) та 53% (велика доза) у самців. Типи пухлин у кожній дослідній групі обох статей були подібні до спостережуваних спонтанно в контролі. Частота лімфом/лейкозів у групі самок з більшою дозою була на 2% нижче за контрольну групу (15%). Однак, частота легеневих аденом у групі більшої дози у самців була вищою на 12 % контрольної групи (0 %), але дозозалежного збільшення не виявлено. Отримані результати є доказом канцерогенного потенціалу хлориту натрію у мишей B6C3F1.

У роботі [69] досліджено онкогенність NaClO_2 на щурів обох статей у дозі 600 або 300 мг/л протягом 85 тижнів. Статистично значущі відмінності у формуванні пухлини між дослідними та контрольними групами не виявлено. У мишей NaClO_2 застосовувався у концентрації 500 або 250 мг/л також протягом 85 тижнів. У самців виявлено вузлики гіперплазії та гепатоцелюлярні карциноми печінки у групі низької дози, аденоми та аденокарциноми легені у групі більшої дози, проте відмінності з контрольними групами були недостовірними та перебували в межах діапазону значень контролю.

Результати досліджень розвитку кроликів дозволили зробити висновок про відсутність тератогенного ефекту натрію хлориту [70].

Отримані дані представлені в оцінці ВООЗ від 1996 [17]. У 1991 р. Міжнародне Агенство Досліджень Раку (IARC) дійшло висновку про «недостатні доводи канцерогенності хлориту натрію у лабораторних тварин». US EPA визначило хлорит як такий, що «не класифікується

з погляду канцерогенності в людини».

1.3 Хлорат

При гігієнічній оцінці хлорату натрію встановлено, що він впливає на органолептичні властивості води у вигляді гірко-солоного присмаку. Концентрація натрію хлорату 20 мг/л надає воді присмак в 1 бал. Хлорат натрію – помірно-токсична некумулятивна сполука: ЛД₅₀ для мишей –3600 мг/кг, для щурів – 6500 мг/кг. Тривале введення хлорату натрію протягом 6 місяців у дозах 1 та 10 мг/кг не викликало змін в організмі піддослідних тварин. ГДК хлорату натрію раніше встановлена на рівні 20 мг/л за органолептичною ознакою шкідливості, що дозволяло віднести цю сполуку до 3-го класу небезпеки [59, 60, 71]. На думку експертів ВООЗ (1994) [61] сучасні дані щодо впливу хлоратів на людину та тварин недостатні для встановлення нормативу цієї сполуки в питній воді. Дані щодо випадкового отруєння людей показують, що смертельною для людини дозою є 230 мг/кг.

Через широке використання хлорату як гербіциду існує безліч повідомлень про отруєння людей. Ефекти пероральних доз до 3400 мг/кг включають ціаноз, метгемоглобінемію, ниркову недостатність, гіпотермію, конвульсії та кому. Найнижчі смертельні дози становлять приблизно 220 мг/кг для дорослих [72]. Ці ефекти та дози можна порівняти з тими, що спостерігалися в експериментах на лабораторних тваринах.

Попередні оцінки ВООЗ та US EPA дозволили судити, що наявні дані є недостатніми для введення норм вмісту хлорату в питній воді. Однак, згодом з'явилися дані про токсичність цієї речовини, у тому числі у 90-денному дослідженні питної води на щурах. Головний токсичний ефект хлорату полягає у його вплив на еритроцити крові.

У лабораторних дослідженнях на зелених африканських мавпах [25] встановлено, що хлорат не є гострим токсикантом при введенні всередину і має меншу здатність викликати окисний вплив на еритроцити, ніж хлорит. Ці зміни не відмічені навіть за дози хлорату 60 мг/кг ваги тіла/день. Відповідний рівень NOAEL для хлориту становив 8 мг/кг/день.

У 90-денних дослідженнях інтенсивного впливу хлорату на щурів не спостерігалось органічних змін гіпофіза і щитовидної залози при найвищих дозах [73, 74].

У цитованому дослідженні [39] констатовано сперміцидну дію у мишей, підданих впливу хлорату в дозі 40 мг/кг/день.

У роботі [75] повідомляється про результати досліджень, в яких можливі канцерогенні ефекти хлорату натрію і калію оцінювали в 25-тижневому експерименті з двома групами щурів, які споживали питну воду, що окремо містила хлорат натрію і калію як 1% розчин. При цьому обидві сполуки не демонстрували канцерогенний ефект.

US EPA не класифікувало хлорат з погляду канцерогенності, а результати досліджень розвитку плода не дозволили судити про те, що хлорат натрію є тератогеном [36].

В останніх посібниках ВООЗ за якістю питної води (2004, 2011, 2017, 2022) [62-65] рекомендована величина для хлорату становить 0,7 мг/л.

1.4 Клінічна оцінка

В основі доступних даних щодо токсичності для людини лежить трифазова клінічно контрольована оцінка, в якій добровольцям чоловічої статі пропонували прийняти перорально з питною водою хлорит натрію, хлорат натрію

або діоксид хлору [76 - 79]. До волонтерів включили також дуже невелику групу осіб (3) з явищами дефіциту ключового ензиму пентозо-фосфатного шунту глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (G-6-PD). Цей дефект генетично детермінований і проявляється, зокрема, високою чутливістю до дії хімічних окислювачів, що ідентифікується по змінам гематологічних параметрів. Ареалом поширення цього захворювання є Африка та країни східного середземномор'я. Щодо індоєвропейців, тобто переважної кількості населення Євразії, то у них ця патологія реєструється менш ніж у 1% жителів.

У серії 1 здорові дорослі чоловіки споживали воду з дозами діоксиду хлору, хлориту, хлорату, хлораміну і хлору. Контролем була необроблена вода. Досліджували такі діапазони концентрацій (мг/л): діоксид хлору – 0,1 – 24,0; хлорит – 0,01 – 12,0; хлорат – 0,01 – 12,0; хлорамін – 0,01 – 24,0; хлор – 0,01 – 24,0.

У серії 2 60 добровольців були розділені на шість груп по 10 осіб, які окремо споживали воду, що містила діоксид хлору, його метаболіти (хлорит і хлорат), хлорамін, хлор ідентичної концентрації 5 мг/л. Контролем була група піддослідних, які споживали дистильовану воду. 20-тижневе вивчення передбачало 12-тижневий період щоденного перорального прийому 500 мл води, що містила зазначені сполуки, та 8-тижневий період спостереження. У пробах сечі та крові, відібраних щотижня, визначали стандартні клінічні показники, а також аналізували метгемоглобін, глутатіон, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу (G-6-PD) та функцію щитовидної залози.

У серії 3 троє піддослідних з другої серії, у яких констатований дефіцит G-6-PD, споживали щодня 500 мл води з концентрацією хлориту 5 мг/л.

Протягом усього дослідження оцінювали суб'єктивні відчуття випробуваних та тестували стан

здоров'я кожного учасника. Останнє включало оцінку толерантності до фізичного навантаження, температуру тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, ЕКГ, гемоглобін, деякі параметри крові та сечі (47 показників).

У цих дослідженнях навіть застосування найвищих доз (0,036 мг/кг для хлорату і хлориту; 0,34 мг/кг для діоксиду хлору) не показало негативних наслідків, що дозволило ідентифікувати це як NOAEL - недіючий несприятливий рівень ефекту, що спостерігається.

Проте, оцінка ризику виходячи з цих досліджень дещо утруднена, оскільки вплив речовин був короткочасним (12 щотижневих досліджень для повторюваних доз), а кількість піддослідних невелика (десять здорових чоловіків у групі). У досліджуваних групах не було жінок, дітей чи новонароджених. Остання група є потенційно найбільш чутливою до багатьох різних впливів з погляду низької здатності опору негативним факторам. Крім цього, межа безпеки між рівнем відсутності негативного впливу (NOAEL) і рівнем впливу залишилася невивченою. Використання цих досліджень як основа оцінки ризику з певним фактором невпевненості може дати надмірно консервативну оцінку [25].

1.5 Епідеміологічні дослідження

Ретельно сплановані епідеміологічні дослідження є зазвичай більш інформативними, ніж метод зіставлення корисної інформації, коли фахівці націлені на дослідження конкретної хімічної сполуки чи групи сполук. В даний час відомо дуже обмежена кількість епідеміологічних досліджень, в яких простежували медичні наслідки використання води, обробленої діоксидом хлору.

У роботі [80] проведено оцінку стану здоров'я 197

осіб, мешканців невеликого міста штату Огайо, США.

Протягом 12-тижневого вивчення середні діапазони концентрацій діоксиду хлору, хлориту та хлорату становили 0,3-1,1 мг/л, 3,2-7,0 мг/л та 0,3-1,1 мг/л відповідно.

Висновок цього дослідження, заснованого на результатах численних гематологічних та серологічних тестів, полягає у відсутності взаємозв'язку між споживанням води, знезараженої діоксидом хлору, та несприятливим впливом на здоров'я піддослідних.

Декілька серологічних параметрів в осіб певного віку та статі були статистично достовірні, але такі малі за своїми абсолютними величинами, що не могли сигналізувати про наявність патології.

Недоліком даного дослідження, який відзначений самими авторами, була відсутність у досліджуваних групах осіб високого ступеня ризику (новонароджених та осіб з дефіцитом G-6-PD). Тільки в одного з добровольців констатовано дефіцит G-6-PD, при цьому слід зазначити, що у нього показники числа еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту зменшувалися в період впливу фактора, але відновлювалися через 3 місяці після припинення впливу. Разом з тим, не вдалося встановити жодного причинно-наслідкового зв'язку між цими змінами та впливом води, обробленої діоксидом хлору [25].

У дослідженні [81] констатовано велику втрату ваги новонароджених, поряд із збільшенням показника передчасних пологів у жінок, які споживали для пиття воду, знезаражену діоксидом хлору. Однак, тут не враховано такі фактори, як тривалість проживання матері в цій популяції, прийом алкоголю, куріння чи харчування матері, незважаючи на те, що ці фактори могли мати безпосередній вплив на вагу новонароджених. На думку більшості матерів, різниця у вазі новонароджених зникла,

хоча залишився ефект великої втрати ваги після народження, але це не було узгоджено з усіма умовами лікарень та груп за режимом харчування новонароджених. Крім цього, немовлята були оцінені, як недоношені, на думку медичного персоналу, але так як в оцінці брала участь велика кількість лікарів, малоімовірно, що ці думки були узгоджені [25].

Авторами роботи [82] проведено епідеміологічне дослідження у Лігурії (Італія) з метою пошуку асоціації між соматичними параметрами при народженні та дезінфекцією питної води діоксидом хлору та/або гіпохлоритом натрію. Тривалість спостереження становила 2 роки (1988-1989). Проаналізовано 676 народжень у двох муніципальних лікарнях у Генуї (548 випадків) та Чіаварі (128 випадків). Дані про стан матерів та новонароджених отримані з історій хвороби. Дослідження показали високу частоту низької довжини тіла та маленького обводу черепа у немовлят, народжених у матерів, які пили воду, знезаражену діоксидом хлору порівняно з матерями, що пили воду необроблену. Імовірність появи жовтяниці новонароджених була дійсно вдвічі вищою у немовлят, матері яких пили воду, знезаражену діоксидом хлору. Разом з тим, тут не прийнято до уваги різні, спільно діючі фактори (наприклад, вік матері, куріння, вживання алкоголю), що створює низку труднощів, пов'язаних із програмою досліджень та організацією інформаційного пошуку на тему даної роботи. Наприклад, не враховано ні кількість випитої води, ні харчування протягом вагітності. Слід зазначити, що результати були статистично достовірні лише для матерів віком 30 років. Ці змінні (довжина тіла, обведення голови та черепа) могли зазнавати змін залежно від лікарні (тільки одна лікарня в кожній групі) і не враховувати рівноцінні наслідки та їх результати [22].

В одній з відомих робіт (2004), що висвітлюють цю

спірну проблему [83], епідеміологічні дослідження були виконані в дев'яти італійських містах протягом року (жовтень 1999 - вересень 2000). Загалом проаналізовано 1194 вагітності: 343 дострокові пологи (на 26-37 тижні вагітності), 239 пологів у строк, при яких вага новонароджених була нижчою не менше ніж на 10 %) та 612 контрольних випадків. Як джерело інформації використовували питання про персональні звички матерів протягом вагітності та дані аналізів питної водопровідної води в будинках матерів. Середні концентрації хлориту та хлорату становили 216,5 та 76,5 мкг/л відповідно. Результати свідчать або про відсутність, або про незначну асоціацію виявлених рівнів хлоритів та хлоратів із патологією вагітності.

1.6 Аналіз оцінки ризику здоров'ю населення

1.6.1 Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ)

З погляду експертів ВООЗ [16, 17, 61], рекомендовані величини для вмісту діоксиду хлору, хлориту та хлорату наступні.

Діоксид хлору

Рекомендована величина не встановлюється через його швидкий розпад і оскільки тимчасова рекомендована величина для хлориту (див. нижче) забезпечує достатній захист від потенційної токсичності діоксиду хлору. Поріг смаку та запаху для цієї сполуки становить 0,4 мг/л. Згідно з нормативним документом України [84] концентрація залишкового діоксиду хлору у воді із систем

централізованого господарсько-питного водопостачання становить $\geq 0,1$ мг/л.

Хлорит.

Поріг сумарного споживання (ПСП) для хлориту 10 мкг/кг маси тіла визначений на підставі значення рівня НОАЕЛЬ 1 мг/кг маси тіла на добу (для зниженого рівня глутатіону в 90-денних дослідженнях на щурах) [51] з використанням коефіцієнта невизначеності 100. Цей рівень узгоджується зі значенням рівня НОАЕЛЬ (36 мкг/кг маси тіла на добу), встановленого у 12-тижневому клінічному дослідженні на невеликій групі добровольців. Беручи до уваги, що доросла людина вагою 60 кг випиває 2 л води щодня при 80% питної води в сумарному ПСП з урахуванням впливу інших факторів, тимчасова рекомендована величина склала 200 мкг/л (0,2 мг/л) (округлена цифра). Ця величина розглядається як тимчасова, оскільки застосування діоксиду хлору як знезаражуючого засобу може призводити до перевищення орієнтовної величини для хлориту, але труднощі, пов'язані з дотриманням рекомендованої величини, ніколи не повинні ставити під загрозу необхідне знезараження.

Реалізація альтернативного підходу представлена результатами 90-денних досліджень [52], внаслідок чого уточнено NOAEL на рівні 7,4 мг/л хлориту/кг ваги тіла/день під час аналізу гематологічних параметрів. Облік коефіцієнта невпевненості 100 передбачає допустиму добову дозу близько 0,07 мг/кг ваги тіла. Приймаючи вагу дорослого за 60 кг, щоденне пиття як 2 літри води та 80 % впливу питної води можна отримати рекомендовану величину на рівні 1,7 мг/л. Це в 8,5 рази вище за попередньо рекомендовану величину для питної води ВООЗ, а також значно вище за MCLG (0,8 мг/л), запропоновану US EPA.

Як зазначалося вище, в останніх керівництвах

ВООЗ щодо якості питної води (2004, 2011, 2017, 2022) [62-65] рекомендована величина для хлориту становить 0,7 мг/л.

Згідно з нормативним документом України [84] концентрація залишкового хлориту у воді із систем централізованого господарсько-питного водопостачання становить $\leq 0,2$ мг/л.

Хлорат.

Викладені в [25] дані станом на рік написання огляду (2000) про дію хлорату на людину та експериментальних тварин вважалися недостатніми для встановлення рекомендованої величини. Дані про випадкові отруєння показують, що смертельна доза для людини становить близько 230 мг/кг маси тіла на добу. Результати 84-денного клінічного дослідження на великій групі добровольців, які отримували дозу 36 мкг/кг маси тіла на добу, не дозволили визначити рівень шкідливої дії, у зв'язку з чим рекомендована величина не була визначена. Було передбачено, що до отримання достатніх даних переважно мінімізувати кількість хлорату, але не за рахунок дезінфекції.

У Канадському посібнику з якості питної води [85] наводяться такі дані щодо токсичності хлорату натрію.

Гостра оральна токсичність LD_{50} мг/кг ваги для щурів, мишей, кроликів та морських свинок становить 1200, 3600, 7200 та 6100 відповідно.

Короткострокова дія хлорату показала відсутність будь-яких ознак у щурів, які споживали перорально у вигляді штучного харчування хлорат натрію в дозах 0, 10, 100 або 1000 мг/кг на день протягом 13 тижнів, за винятком незначних симптомів анемії у найвищій дозі.

Собаки (по чотири різностатеві на дозу) були піддані впливу хлорату натрію в дозах 0, 10, 60 або 360 мг/кг на день протягом 3 місяців. Гематологічні зміни

обмежувалися невеликим підвищенням рівня метгемоглобіну у тварин, які отримували великі дози, але ці зміни коливалися в межах норми та не були пов'язані з впливом хлорату. Будь-які інші ефекти не спостерігалися. У зв'язку з цим NOAEL було ідентифіковано як 360 мг/кг на день.

Щури лінії Sprague-Dawley (по 14 різностатевих на дозу) були піддані впливу хлорату натрію в дозах 0, 10, 100 або 1000 мг/кг на день протягом 3 місяців. У найвищій дозі гематологічні зміни, характерні для анемії, включали зменшення кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та фракції еритроцитів (гематокриту). Інші ефекти були відсутні. NOAEL встановлений на рівні 100 мг/кг на добу.

У 90-денному дослідженні щури лінії Sprague-Dawley споживали питну воду з концентраціями хлорату 0, 30, 100 або 510 мг/кг на день для самців і 0, 42, 164 або 800 мг/кг на день для самок. Відзначено відставання у вазі для обох статей за найвищої концентрації, що поєднувалося з меншою вагою органів (за винятком мозку та яєчок). Спостерігалися деякі зменшення гемоглобіну, гематокриту та числа еритроцитів у цій же дозі. Встановлено ураження гіпофіза у вигляді вакуолізації цитоплазми дистального відділу та виснаження колоїду щитовидної залози у групах тварин обох статей із середніми та великими дозами. NOAEL становить 30 мг/кг на день.

Африканські зелені мавпи (п'ять самців і сім самок) використовувалися для вивчення впливу хлорату натрію в концентраціях 0, 25, 50, 100, 200 та 400 мг/л (0, 4, 7,5, 15, 30 58,4 мг/кг на день). Інгібування діяльності щитовидної залози не встановлено. Хлорат не викликав дозозалежний оксидантний стрес на відміну від хлориту. У зв'язку з цим NOAEL або LOAEL у цьому дослідженні не були визначені.

В іншому дослідженні щури-самці та білі курчата-

леггорни споживали хлорат у питній воді в дозі 4,28, 42,8 та 428 мг/кг на день (курчата) та 3,42, 34,2 та 342 мг/кг на день (щури) протягом 4 місяців. Показано зменшення осмотичної резистентності та морфології еритроцитів у обох різновидів у всіх групах.

При довгостроковому експонуванні встановлено відсутність канцерогенного потенціалу хлорату. Хлорати натрію та калію були оцінені як промотори ниркових пухлин у N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine-ініційованих щурів лінії F344. Хлорат натрію викликав збільшення кількості пухлин нирок, але дані виявилися статистично недостовірними через незначну кількість використовуваних тварин.

Споживання хлорату в питній воді протягом 12 місяців (7 днів на тиждень) у дозах 0, 1 або 10 мг/кг на день щурами лінії Sprague-Dawley (чотири самці на групу) показало, що через 6 місяців збільшувалася активність пероксидази глутатіону та зменшувалась активність каталази крові лише при дозі 10 мг/кг. Через 6 та 12 місяців спостерігалось значне збільшення рівня глутатіону крові при дії обох доз порівняно з контрольними групами.

Хлорат викликає мутагенний ефект у мутантних щодо дефіциту нітрат - редуктази штамів *Aspergillus nidulans*, а також у *Chlamydomonas reinhardtii* і *Rhodobacter capsulatus*, тоді як мутації в штамі VA-13 *Salmonella typhimurium* були відсутні. При впливі на *C. reinhardtii* зростання числа мутантів спостерігалось при концентраціях хлорату 4-5 ммоль/л і вище. При дослідженні впливу хлорату на клітини кісткового мозку мишей (мікроядерний та цитогенетичний тести) встановлено відсутність хромосомних аберацій. Однак, при використанні двох тестів на рослинах (хромосомні аберації на *Allium cepa* та мікроядерний тест на *Tradescantia*) і двох тестів генотоксичності на клітинах людини НерG2

показано, що хлорат викликає хромосомні аберації в клітинах рослин, особливо у *A. cerea* навіть у концентраціях, які нижче рекомендацій Італії і ВООЗ [62-65]. Для хлорату при найнижчій концентрації констатовано збільшення числа клітин із пошкодженою ДНК. Мікроядерний тест показав відсутність впливу на клітини НерG2.

При дослідженнях впливу хлорату на репродукцію та розвиток токсичності не виявлено. Встановлено, що при споживанні зі штучним харчуванням хлорату натрію в дозах 0, 10, 100 або 1000 мг/кг на день вагітними щурами на 6-15 дні вагітності були відсутні летальність, зміни стану тварин (додаток у вазі, споживання їжі, стан фізіологічних функцій), спонтанні аборти. Експертиза плодів на 20 день не показала впливу на вагу ембріонів чи чисельне співвідношення статей, були відсутні будь-які зовнішні, внутрішні чи м'язові дефекти. У цьому дослідженні NOAEL ідентифіковано на рівні 1000 мг/кг на день.

На даний час відсутні доступні дані щодо оцінки онкогенності хлорату на тваринах, що дозволило провести відповідну екстраполяцію на людину. Дослідження на добровольцях показали відсутність будь-яких несприятливих ефектів при дозі хлорату 0,036 мг/кг щодня протягом 12 тижнів.

Враховуючи вищевикладене, автори документа [85] акцентують увагу на відсутності можливості отримання адекватного та коректного нормативу для хлорату і відштовхуються в цьому від результатів досліджень [86], на підставі яких не діючою на гіпофіз та щитовидну залозу (NOAEL) є доза 30 мг/кг на день. Розрахунок tolerable daily intake (TDI) (толерантне щоденне споживання) для хлорату наступний. Ця цифра ділиться на фактор невпевненості 1000, який складається як множник факторів міжвидових варіацій (x10), внутрішньовидових варіацій (x10) та

врахування короткочасності дослідження ($\times 10$). Цей TDI (0,03 мг/кг ваги) можна порівняти з таким для добровольців. Оскільки хлорат віднесений до групи VІВ (сполук або речовин, для яких невідомий канцерогенний ефект для людини), maximum acceptable concentration (MAC) (максимальна прийнятна концентрація) розраховується наступним чином: $0,03 \text{ мг/кг ваги} \times 70 \text{ кг ваги тіла дорослого} \times 0,80 = 1,68$, де 70 кг – середня вага тіла дорослого, 0,80 – цифра, що відображає частку (80 %) впливу питної води. Ця сума ділиться на 1,5 з урахуванням щоденного споживання дорослим 1,5 л питної води. В результаті MAC становить 1,12 мг/л (округлено 1 мг/л).

В огляді [36] наведено інші розрахунки, згідно з якими при тому ж рівні TDI (0,03 мг/кг ваги) та факторі невпевненості 1000, вага дорослого приймається за 60 кг, а щоденне споживання дорослим питної води за 2 л. І тут MAC становить 0,7 мг/л. Ця цифра знайшла відображення в останніх Керівництвах ВООЗ щодо якості питної води [62-65].

Згідно з нормативним документом України [84] хлорат у воді із систем централізованого господарсько-питного водопостачання не нормується.

1.6.2 Агентство охорони навколишнього середовища США (US EPA)

Ця неурядова організація США завжди приділяла і продовжує приділяти пильну увагу побічним продуктам дезінфекції, зокрема, що стосуються діоксиду хлору. Цікаво простежити еволюцію поглядів експертів US EPA в цьому аспекті.

Рекомендації EPA щодо сумарної гранично допустимої залишкової концентрації діоксиду хлору, хлориту та хлорату становили 0,5 мг/л [87] та пізніше 1,0

мг/л [88].

У 1993 році, згідно з [88], US EPA запропонувало максимальний цільовий рівень залишкового дезінфектанту (MRDLG) у кількості 0,3 мг/л для діоксиду хлору та максимальний рівень забруднення питної води (MCLG) у кількості 0,08 мг/л для хлориту. MRDLG для діоксиду хлору обґрунтовувався нейротоксичністю при розвитку за результатами трьох досліджень.

Останні дослідження репродукції двох поколінь та нейротоксичності у щурів дозволили визначити NOAEL для діоксиду хлору на рівні 3 мг/кг/день та знизити коефіцієнт невпевненості від 300 до 100 (ПСП = 0,06 мг/кг/день), а також 30 (ПСП = 0,2 мг/кг). Зважаючи на те, що доросла людина вагою 60 кг випиває на день 2 л води та враховуючи 80 % впливу питної води, введено MCLG для діоксиду хлору в кількості 0,8 мг/л.

US EPA по-новому проаналізувала дослідження [51], на якому ВООЗ побудувала свої рекомендації щодо кількості хлориту у питній воді. При цьому з'ясувалося, що коливання рівня глютаміну в крові є нормальним, оборотним явищем, що відбиває дію таких окислювачів, як хлорит.

У квітні 1994 року US EPA запропонувало максимально допустимий рівень забруднення води (MCL) та максимальний рівень залишкового дезінфектанту (MRDL) для хлориту та діоксиду хлору, які склали відповідно 1 мг/л та 0,8 мг/л. У відповідності до цих нормативів брали участь представники US EPA, місцевих служб охорони здоров'я, груп споживачів та спілок охорони навколишнього середовища, виробників питної води, громадськості, керівництва муніципалітетів.

US EPA продовжується постійна оцінка нових даних відносно токсичності, особливо для хлориту [54]. У лютому 1999 року прийнято нову уточнену рекомендовану

кількість для хлориту: MCLG 0,8 мг/л та MCL 1 мг/л.

В даний час згідно з [89] вміст діоксиду хлору та хлориту в питній воді США регламентується IBWA – Міжнародною асоціацією бутильованої води.

1.6.3 Європейські держави

У країнах Західної Європи, окрім Великобританії, Німеччини, Бельгії, Голландії, Італії та Швейцарії, відсутні нормативи вмісту діоксиду хлору у воді.

В англійських приписах щодо якості питної води [90] ці величини становлять 0,5 мг/л для діоксиду хлору, хлориту та хлорату у воді, незараженій діоксидом хлору, 0,7 мг/л – для хлорату у воді після електролітичної обробки. Більш висока кількість спирається на результати епідеміологічного дослідження, в якому середньоденний рівень хлориту 5,21 мг/л у воді, обробленій діоксидом хлору, не показав значного побічного впливу на осіб, які споживали протягом трьох місяців воду, оброблену діоксидом хлору, порівняно з подібною групою, що не мала впливу. Для визначення NOAEL використано коефіцієнт безпеки на рівні 10 з метою врахування коливань чутливості різних осіб, що визначило норматив 0,5 мг/л. Величина 0,7 мг/л має бути екстрапольована на оцінку вмісту хлорату при електролізі на місці у генераторі при отриманні гіпохлориту.

Німеччина, Бельгія, Швейцарія встановили нормативи для діоксиду хлору та його побічних продуктів, щоб уникнути можливих негативних наслідків для здоров'я споживачів, хоча обґрунтування подібних показників не є правомірним. Наприклад, у Німеччині застосовується доза діоксиду хлору не повинна перевищувати 0,4 мг/л при залишкових концентраціях 0,2 мг/л для діоксиду хлору і 0,2 мг/л для хлориту [91].

Аналіз токсикологічної значущості впливу діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів на організм дозволив зробити наступні висновки [25].

Результати досліджень на людях обмежені та недостатні для якісної оцінки ризику. Це зумовлено різними причинами: недоліком рівня впливу у клінічних дослідженнях, недоліком контролю спільно діючих факторів, мінімальним включенням груп високого ризику, недоліком інформації про вплив у доступних епідеміологічних дослідженнях. З цього погляду єдина альтернатива для оцінки ризику – екстраполяція даних, отриманих під час досліджень на лабораторних тваринах.

Резюме аналізу оцінки ризику для здоров'я населення діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів полягає в наступному.

Діоксид хлору

Для діоксиду хлору ВООЗ не погодила рекомендовану кількість через його швидкий розпад (неправдоподібно, щоб він був тривалий час у воді «у крана»), а також внаслідок того, що тимчасова рекомендована величина для хлориту на рівні 0,2 мг/л прийнятна як достатня гарантія захисту від потенційної токсичності діоксиду хлору [61].

US EPA засновує свою оцінку загрози на токсичності діоксиду хлору за показниками нейроутробного розвитку. Максимальний рівень забруднення питної води (MCLG) становить 0,8 мг/л.

Хлорит

Інший підхід прийняли ВООЗ та US EPA в оцінці загрози здоров'ю від хлориту. У 1993 р. ВООЗ представила тимчасову рекомендовану кількість вмісту хлориту 0,2 мг/л внаслідок обробки результатів гематологічних показників у досліджуваних тварин. У 90-денному дослідженні на щурах, які споживали питну воду з різними

концентраціями хлориту, показано зниження рівня глутатіону в еритроцитах, ідентифіковане як кінцевий токсичний наслідок. У підході US EPA оцінка ризику ґрунтувалася на дослідженні, в якому спостерігалася нейроутробна токсичність у щурів. Такий кінцевий токсичний наслідок вважається дуже важливим, оскільки коливання рівня глутатіону в крові є нормальним явищем, хоча не можна заперечувати вплив хлориту як окислювача. Використання нейроутробної токсичності як кінцевого токсичного результату дозволило в результаті оцінити максимальний рівень забруднення питної води (MCLG) у кількості 1,0 мг/л. Слід зазначити, що NOAEL, визначений у 90-денному дослідженні на щурах, у 7 разів вищий за використану WHO для введення рекомендованої кількості у 1993 р.

У дослідженнях онтогенетичного розвитку на кроликах результати були негативними. Середні результати двоступеневого дослідження не показали шкідливих наслідків для плодючості, репродуктивних параметрів у тварин F0, відсутність ознак шкідливого впливу на будь-які параметри оцінки нейроутробного розвитку у тварин F1. Проте підтвердилося, що гематологічні наслідки є найважливішим кінцевим токсичним наслідком. Нові двоступінчасті дослідження, представлені US EPA, свідчать, що нормативи, використані досі, можуть бути надконсервативними, що потребує переоцінки ризику. Результати двоступінчастого дослідження на щурах підтверджують думку, що оцінка ризику для хлориту повинна спиратися на потенційні наслідки для крові та нейроутробного розвитку.

На цій підставі альтернативним підходом стали результати 90-денних досліджень [52], в яких уточнено NOAEL на рівні 7,4 мг/л хлориту/кг ваги тіла/день при обробці гематологічних параметрів. Облік коефіцієнта

невпевненості 100 дає допустиму добову дозу (TDI) близько 0,07 мг/кг ваги тіла. Приймаючи вагу дорослого за 60 кг, щоденне пиття як 2 літри води та 80 % впливу питної води, можна отримати рекомендовану величину на рівні 1,7 мг/л. Це в 8,5 рази вище за раніше рекомендовану величину для питної води ВООЗ, відображену в нормативному документі України [84], а також значно вище за MCLG (1,0 мг/л), запропоновану в даний час US EPA.

Хлорат

Для хлорату існує менше лабораторних даних, на яких можна ґрунтуватися на оцінці ризику. Показано, що хлорат негативно впливає на еритроцити, хоча з цього погляду він менш токсичний, ніж хлорит. Враховуючи брак достатніх даних про токсичність хлорату, ВООЗ не виробив рекомендацій щодо цієї сполуки. Зроблено висновок, що необхідно передбачити мінімізацію його кількості, доки не буде отримано більш вичерпної інформації. Крім цього, US EPA показало, що дані щодо токсичності хлорату є недостатніми для оцінки ризику. Головна інформаційно-дослідницька прогалина для хлорату полягає у нестачі даних про канцерогенність цієї речовини. З урахуванням нестачі таких даних можна орієнтуватися на результати 90-денного дослідження на щурах [86] як обґрунтування оцінки ризику. Однак, необхідно звернути увагу, що це дослідження представило найнижчу величину NOAEL в обробці суб'єктивних наслідків для гіпофіза і щитовидної залози. У двох інших 90-денних дослідженнях на щурах та собаках [73, 74] не спостерігалось таких наслідків і запропоновано вищий NOAEL (100 мг/кг ваги тіла/день для щурів; 360 мг/кг ваги тіла/день для собак). Використовуючи коефіцієнт невпевненості 1000 для NOAEL у кількості 30 мг/кг/день (для узгодження між- та внутрішньовидової різниці,

отримали дозу 0,03 мг/кг ваги тіла. Зважаючи на вагу дорослого як 60 кг, щоденне пиття як 2 літри води та 80 % на вплив питної води можна отримати рекомендовану величину на рівні 0,7 мг/л [62-65]. Враховуючи, що хлорит та хлорат з великою правдоподібністю виступають разом як продукти розпаду діоксиду хлору, рекомендується, щоб сума відношень кожного показника до його рекомендованої величини не перевищувала 1: Хлорит / GV + Хлорат / GV \leq 1, де GV = 1.

Література

1. Baraboi, V. A., & Sutkovyi, D. A. (1997). Okysliuvalno-antyoksydantnyi homeostaz u normi ta patolohii [Oxidative-antioxidant homeostasis in normal conditions and pathology]. Kyiv: Naukova Dumka. (in Russian)
2. Stezhka, V. A. (1999). Funktsionalne stanovishche systemy vilnoradykalnoho okyslennia yak patohenetychno obgruntovanyi kryterii hihienichnoi otsinky vplyvu faktoriv vyrobnychoho ta navkolyshnoho seredovishcha [Functional state of the free radical oxidation system as a pathogenetically substantiated criterion for hygienic assessment of occupational and environmental factors]. Dovkillia ta Zdorovia, (1), 2–9. (in Ukrainian)
3. Honcharuk, Ye. H., & Korshun, M. M. (2004). Vilnoradykalne okyslennia yak universalnyi nespetsyfichnyi mekhanizm poshkodzhuvalnoi dii shkidlyvykh chynnykiv dovkillia [Free radical oxidation as a universal nonspecific mechanism of damaging effects of harmful environmental factors]. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, 10(1), 131–150. (in Ukrainian)

4. Chekanov, A. V., Panasenko, O. M., Osipov, A. N., et al. (2005). Vzaimodeistvie gipokhlorita s gidropereoksidom zhirnoi kisloty privodit k obrazovaniuu svobodnykh radikalov [Interaction of hypochlorite with fatty acid hydroperoxide leads to the formation of free radicals]. *Biofizika*, 50(1), 13–19. (in Russian)
5. Velichkovskii, B. T. (2003). Glavneishaia zadacha ekologii cheloveka v Rossii [The main task of human ecology in Russia]. *Gigiena i Sanitariia*, (3), 6–9. (in Russian)
6. Merkurieva, R. V. (1982). Sistemnaia labilizatsiia membran kletochnykh struktur kak biokhimicheskii kriterii membranopovrezhdaiushchego deistviia faktorov okruzhaiushchei sredy [Systemic labilization of cellular membranes as a biochemical criterion of membrane-damaging effects of environmental factors]. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, (2), 35–39. (in Russian)
7. Maliarenko, V. V., & Honcharuk, V. V. (2002). Svobodnye radikaly, obrazuiushchiesia pri ozonirovanii vody [Free radicals formed during water ozonation]. *Khimiia i Tekhnologiia Vody*, 24(1), 3–21. (in Russian)
8. Pak, Z. P., & Lobacheva, G. V. (1986). Toksikologicheskaiia znachimost okislitelei v zagriaznenii pitievoi vody [Toxicological significance of oxidants in drinking water contamination]. *Khimiia i Tekhnologiia Vody*, 8(3), 59–64. (in Russian)
9. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press.
10. Lykins, B. W., Koffskey, W. E., & Miller, R. G. (1986). Chemical products and toxicologic effects of disinfection. *Journal of the American Water Works Association*, 78(11), 66–75.

11. Bull, R. J. (1998). Key health issues with alternate disinfectants. In Proceedings of the International Symposium "Chlorine Dioxide: Drinking Water Issues" (pp. 27–44).
12. Bull, R. J. (1982). Health effects of drinking water disinfectants and disinfectant by-products. *Environmental Science & Technology*, 16(10), 554–559.
13. Bull, R. J. (1982). Toxicological problems associated with alternative methods of disinfection. *Journal of the American Water Works Association*, 74(12), 642–643.
14. Condie, L. W., & Bercz, J. P. (1986). Health effects of drinking water disinfectants and disinfection by-products. In *Trace substances in environmental health* (Vol. 20, pp. 139–153). University of Missouri.
15. United States Environmental Protection Agency. (1996). Draft drinking water health criteria document for chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. Office of Science and Technology, Office of Water.
16. World Health Organization. (1993). Guidelines for drinking-water quality (2nd ed., Vol. 1: Recommendations). WHO.
17. World Health Organization. (1996). Guidelines for drinking-water quality (2nd ed., Vol. 2: Health criteria and other supporting information). WHO.
18. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., & Ludwig, D. A. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, (46), 47–55.
19. Daniel, F. B., Condie, L. W., Robinson, M., Stober, J. A., York, R. G., & Olson, G. R. (1990). Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82(10), 61–69.

20. Moore, G. S., Calabrese, E. J., & Leonard, D. A. (1980). Effects of chlorite exposure on conception rate and litters of A/J strain mice. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, (25), 689–697.
21. Haag, H. B. (1949). The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water (Report to Mathieson Alkali Works).
22. Haller, J. F., & Northgraves, W. W. (1955). Chlorine dioxide and safety. *TAPPI Journal*, (38), 199–205.
23. Musil, J. (1963). Toxicological aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Scientific Papers of the Institute of Chemical Technology, Prague: Technology of Water*, (8), 327–334.
24. Fridliand, S. A., & Kagan, G. Z. (1971). Eksperimentalnye dannye k obosnovaniuu ostatochnykh kontsentratsii dioksida khloro v vode [Experimental data substantiating residual concentrations of chlorine dioxide in water]. *Gigiena i Sanitariia*, (11), 18–21. (in Russian)
25. Lipiak, D., & Drouot, N. (2000). Skutki zdrowotne zastosowania ClO_2 do dezynfekcji wody pitnej. In IV Międzynarodowa Konferencja “Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wód” (pp. 79–96). Kraków–Poznań, Poland.
26. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D. H., & Bull, R. J. (1980). Kinetics of ClO_2 and effects of ClO_2^- and ClO_3^- in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (3), 431–440.
27. Couri, D. H., & Abdel-Rahman, M. S. (1980). Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione-dependent system in rat, mouse, and chicken blood.

- Journal of Environmental Pathology and Toxicology, (3), 451–460.
28. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vitro. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (2), 1501–1510.
 29. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D. H., & Bull, R. J. (1984). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of the American College of Toxicology*, (3), 277–290.
 30. Couri, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, (46), 13–21.
 31. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1980). The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of A/J and C57BL/J mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (4), 513–520.
 32. Kotelenez, A. I., Voitovich, A. M., Nadzharyan, L. A., et al. (2007). Toxicological evaluation of water treated with chlorine dioxide. *Toxicological Bulletin*, (6), 19–24. (in Russian)
 33. Harrington, R. M., Schertzer, H. G., & Bercz, J. P. (1986). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, (19), 23–30.
 34. Orme, J., Taylor, D. H., Laurie, R. D., et al. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, (15), 304–310.
 35. Bercz, J. P., Jones, L. L., Harrington, R. M., et al. (1986). Mechanistic aspects of ingested chlorine dioxide on thyroid function: Impact of oxidants on

- iodide metabolism. *Environmental Health Perspectives*, (69), 249–254.
36. Suh, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1983). Effects of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *Journal of Applied Toxicology*, (3), 75–80.
 37. Taylor, D. H., & Pfohl, R. J. (1985). Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In *Water chlorination: Environmental impact and health effects* (Vol. 5, pp. 355–364).
 38. Toth, G. P., Long, R. E., & Smith, M. K. (1990). Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, (31), 29–36.
 39. Meier, J. R. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, (7), 201–210.
 40. Revis, N. W. (1986). Relationship of drinking water disinfectants to plasma cholesterol and thyroid hormone levels in experimental studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (83), 1485–1491.
 41. Suh, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1984). Biochemical interactions of chlorine dioxide and its metabolites in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13(2), 163–169.
 42. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D. H., & Bull, R. J. (1982). Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, (46), 19–23.
 43. Ames, B. N., McCann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research*, 31(6), 347–364.

44. Backlund, P., Kronberg, L., Pensar, G., et al. (1985). Mutagenic activity in humic water and alum-flocculated humic water treated with alternative disinfectants. *Science of the Total Environment*, (47), 257–264.
45. Mozhaeva, T. E., Zhurkov, V. S., Sokolsky, V. V., et al. (1996). Summarnaia mutagennaia aktivnost pitievoi vody i sposoby vodopodgotovki iz poverkhnostnykh vodoistochnikov [Total mutagenic activity of drinking water and water treatment methods for surface water sources]. In *Proceedings of the II International Congress “Water: Ecology, Technology” (ECWATEC-1996)* (pp. 510–511). Moscow: Sibiko Int. (in Russian)
46. Zoeteman, B. C. J., Hrubec, C. J., de Greef, E., et al. (1982). Mutagenic activity associated with by-products of drinking water disinfection by chlorine, chlorine dioxide, ozone, and UV irradiation. *Environmental Health Perspectives*, (46), 197–205.
47. Patterson, K. S., Lykins, B. W., & Richardson, S. D. (1995). Mutagenicity of drinking water following disinfection. *Aqua*, 2(1), 1–9.
48. Miller, R. G., Kopfler, F. C., Condie, L. W., et al. (1986). Results of toxicological testing of Jefferson Parish pilot plant samples. *Environmental Health Perspectives*, (69), 129–139.
49. Cognet, L., Courtois, Y., & Mallevalle, J. (1986). Mutagenic activity of disinfection by-products. *Environmental Health Perspectives*, (69), 165–175.
50. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D. H., & Jones, J. D. (1980). Chlorine dioxide metabolism in the rat. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (3), 421–430.
51. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium

- chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (2), 1487–1493.
52. Harrington, R. M., Romano, R. R., Gates, D., et al. (1995). Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(1), 21–28.
 53. Mobley, S. A., Taylor, D. H., Laurie, R. D., et al. (1990). Chlorine dioxide depresses T₃ uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects* (Vol. 6, pp. 347–360).
 54. Drouot, N. (1999). Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. In *Proceedings of the 2nd European Chlorine Dioxide Symposium* (pp. 233–240). Paris.
 55. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1982). Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environmental Health Perspectives*, (46), 31–41.
 56. Couri, D., Miller, C. H., Bull, R. J., et al. (1982). Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity, and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague–Dawley rats. *Environmental Health Perspectives*, (46), 25–30.
 57. Harrington, R. (1999). Update on chlorite toxicology studies. In *Proceedings of the International Symposium “Chlorine Dioxide: Drinking Water, Process Water, and Wastewater Issues”* (pp. 53–60).
 58. Pisko, G. T., Tolstopiatova, G. V., Belianina, T. V., et al. (1980). Obosnovanie predelno dopustimoi kontsentratsii khlorita natriia v vode vodoemov [Substantiation of the maximum permissible concentration of sodium chlorite in surface waters]. *Gigiena i Sanitariia*, (4), 6–8. (in Russian)

59. Ministry of Health of the USSR. (1983). Predelno dopustimye kontsentratsii (PDK) i orientirovochno bezopasnye urovni vozdeistviia (OBUV) vrednykh veshchestv v vode vodnykh obektov khoziaistvenno-pitevogo i kulturno-bytovogo vodopolzovaniia [Maximum permissible concentrations and tentatively safe exposure levels of harmful substances in water bodies]. Moscow. (in Russian)
60. Ministry of Health of the USSR. (1988). Sanitarnye pravila i normy okhrany poverkhnostnykh vod ot zagriazneniia (SanPiN No. 4630-88) [Sanitary rules and norms for protection of surface waters from pollution]. Moscow. (in Russian)
61. World Health Organization. (1994). Rukovodstvo po kontroliu kachestva pitievoi vody [Guidelines for drinking-water quality] (2nd ed., Vol. 1: Recommendations). Geneva: WHO. (in Russian)
62. World Health Organization. (2004). Guidelines for drinking-water quality (3rd ed., Vol. 1: Recommendations). WHO.
63. World Health Organization. (2011). Guidelines for drinking-water quality (4th ed., Vol. 1: Recommendations). WHO.
64. World Health Organization. (2017). Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first addendum. WHO.
65. World Health Organization. (2022). Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda. WHO.
66. Robinson, M., Bull, R. J., Schamer, M., et al. (1986). Epidermal hyperplasia in mouse skin following treatment with alternative drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, (69), 293–300.

67. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., et al. (1984). Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. *Cancer Letters*, (24), 299–304.
68. Yokose, Y., Uchida, K., Nakae, D., et al. (1987). Studies of carcinogenicity of sodium chlorite in B6C3F1 mice. *Environmental Health Perspectives*, (76), 205–211.
69. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., et al. (1986). Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, (69), 221–235.
70. Harrington, R. M., Romano, R. R., & Gates, I. L. D. (1995). Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(2), 108–116.
71. Kul'skiy, L. A., Horonovskiy, I. T., Koganovskiy, A. M., et al. (1980). Predelno dopustimye kontsentratsii vrednykh veshchestv v vodoemakh sanitarno-bytovogo i rybokhoziaistvennogo vodopolzovaniia [Maximum permissible concentrations of harmful substances in domestic and fishery water bodies]. In *Handbook on properties, analytical methods, and water treatment* (Pt. 2). Kyiv: Naukova Dumka. (in Russian)
72. Vakili, M. (1977). Chlorate poisoning in childhood: A case report. *Journal of Tropical Pediatrics*, (23), 119–128.
73. Biodynamics Inc. (1987). A subchronic (3-month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorite (Report No. 86-3114). Prepared for Sodium Chlorate Task Force.
74. Biodynamics Inc. (1987). A subchronic (3-month) oral toxicity study in the rat via gavage administration with

- sodium chlorite (Report No. 86-3112). Prepared for Sodium Chlorate Task Force.
75. Kurokawa, Y., Imazawa, T., Matsushima, M., et al. (1985). Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. *Journal of the American College of Toxicology*, (6), 331–340.
 76. Lubbers, J. R., Chauchan, S., & Bianchine, R. G. (1982). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate in humans. *Environmental Health Perspectives*, 46, 57–62.
 77. Lubbers, J. R., & Bianchine, R. G. (1984). Effects of acute dose administration of chlorine dioxide, chlorate, and chlorite to normal healthy male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (5), 215–218.
 78. Lubbers, J. R., Chauchan, S., Miller, J. K., et al. (1984). Effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorate, and chlorite to G-6-PD-deficient healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (5), 239–242.
 79. Lubbers, J. R., Chauchan, S., Miller, J. K., et al. (1984). The effects of chronic dose administration of chlorine dioxide, chlorate, and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, (5), 229–238.
 80. Michael, G. E., Miday, R. K., Bercz, J. P., et al. (1981). Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiological study. *Archives of Environmental Health*, 36(1), 20–27.
 81. Tuthill, R., Calabrese, E. J., Moore, G., et al. (1981). Chlorine dioxide use and reproductive outcomes. In *Proceedings of the US EPA Symposium "Health Effects*

- of Drinking Water Disinfectants and Disinfectant By-Products". USA.
82. Kanitz, S., Franco, Y., Patrone, V., et al. (1996). Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environmental Health Perspectives*, 104(5), 516–525.
 83. Aggazzotti, G., Righi, E., Fantuzzi, G., et al. (2004). Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *Journal of Water and Health*, 2, 233–247.
 84. Ministry of Health of Ukraine. (2010). Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl "Hihienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoï dlia spozhyvannia liudynoiu" (DSanPiN 2.2.4-171-10) [On approval of the State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption"]. Order No. 400. (in Ukrainian)
 85. Health Canada. (2008). Guidelines for Canadian drinking water quality: Guideline technical document—Chlorite and chlorate. Water Quality and Health Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch.
 86. McCauley, P. T., Robinson, M., Daniel, F. B., et al. (1995). The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague–Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18(2–3), 185–199.
 87. U.S. Environmental Protection Agency. (1979). National interim primary drinking water regulations: Control of trihalomethanes in drinking water. *Federal Register*, 44(231), 68624.
 88. U.S. Environmental Protection Agency. (1983). Trihalomethanes in drinking water: Sampling, analysis, monitoring and compliance (EPA/570/9-83-002).

89. Fomin, G. S., & Fomina, O. N. (2010). Pit'evaya i mineral'naya voda. Trebovaniya mirovykh i evropeyskikh standartov k kachestvu i bezopasnosti [Drinking and mineral water: Requirements of international and European standards for quality and safety]. Moscow: Protektor. (in Russian)
90. Drinking Water Inspectorate. (1996). List of substances, products and processes approved under regulations 25 and 26 for use in connection with the supply of water for drinking, washing, cooking or food production purposes. DWI.
91. Federal Ministry of Health (Germany). (2001). Trinkwasserverordnung: Regulation on the quality of water intended for human consumption. (in German)

РОЗДІЛ 2 РЕТРОСПЕКТИВА ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дослідження метаболізму діоксиду хлору у щурів

У роботі [1] проведено дослідження для визначення токсичності ClO_2 (0, 1, 10, 100, 1000 мг/л) та його метаболітів, ClO_2^- та ClO_3^- (10, 100 мг/л) у питній воді, яку споживали лабораторні щури. Після 9 місяців експонування осмотична резистентність еритроцитів знизилася у всіх групах, тоді як зниження рівня глутатіону в крові спостерігалось лише у групах, що отримували метаболіти. Через 2, 4 та 6 місяців у щурів дослідних груп не спостерігалось значних гематологічних змін порівняно з контрольною групою. Однак, через 9 місяців кількість еритроцитів, гематокрит та гемоглобін знизилися у всіх дослідних групах. ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- протягом 3 місяців споживання питної води пригнічували включення ^3H -тимідину в ядра яєчок щурів. Це пригнічення спостерігалось у печінці та в нирках ClO_2^- групи з концентрацією 100 мг/л. Інкorporація в ядра тонкого кишечника збільшилася при застосуванні ClO_2 з концентрацією 10 і 100 мг/л, а також при застосуванні ClO_2^- з концентрацією 10 мг/л. Після 10 та 11 місяців спостерігалось зниження маси тіла щурів у всіх дослідних групах.

Попередніми дослідженнями встановлено, що ClO_2 в організмі щурів перетворюється на Cl^- , ClO_2^- та ClO_3^- [2]. Також показано, що ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- у питній воді через 2 місяці її споживання щурами знизили рівень глутатіону в крові та змінили морфологію еритроцитів [3].

Встановлено наступне.

Зниження осмотичної резистентності спостерігалось

у всіх дослідних групах після 2, 4, 7 та 9 місяців.

Через 2 місяці значно знизився вміст глутатіону у всіх дослідних групах, крім групи 100 мг/л ClO_2 . Через 4 місяці вміст глутатіону знизився лише у групах 10, 1 мг/л ClO_2 та 100 мг/л ClO_2^- . Через 9 місяців у групах ClO_2^- та ClO_3^- спостерігалось зниження глутатіону, тоді як у групах 100 мг/л ClO_2 він значно збільшився.

Результати аналізу клітин крові через 2, 4 та 6 місяців не показали суттєвих змін у дослідних щурів порівняно з контролем щодо кількості еритроцитів (RBC), % гемоглобіну (Hb), % гематокриту (HCT), середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC). Однак, після 7 місяців кількість еритроцитів значно збільшилася в групі 100 мг/л ClO_2 , тоді як у групі 10 мг/л ClO_3^- знизилася. Гематокрит збільшився в групах 1000 та 100 мг/л ClO_2 та знизився в групах 10 мг/л ClO_3^- . Середня концентрація гемоглобіну збільшилася в групах 10 мг/л ClO_2 , 100 та 10 мг/л ClO_3^- .

Через 9 місяців кількість еритроцитів знизилася у всіх дослідних групах; однак, суттєві відмінності від контролю спостерігалися лише у групах 1000 мг/л ClO_2 , 100 мг/л ClO_2^- та в обох групах ClO_3^- . HCT та Hb були значно знижені у всіх групах, крім групи 100 мг/л ClO_2^- , тоді як MCHC був значно підвищений лише у групах 1000 та 100 мг/л ClO_2 .

Включення ^3H -тимідину в печінці значно зменшилося ($P < 0,01$) лише у групах 100 та 10 мг/л ClO_2^- , тоді як включення в нирках значно зменшилося ($P < 0,01$) лише у групі 100 мг/л ClO_2 . Результати дослідження яєчок показують, що ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- зменшили включення ^3H -тимідину у всіх групах. У слизовій оболонці кишечника спостерігалось приблизно 2-кратне збільшення включення

тимідину (порівняно з контролем) у групі, яка отримувала 10 мг/л ClO_2 . Хоча приблизно 50% збільшення включення спостерігалось як у групах, що отримувала 100 мг/л ClO_2 , так і в групах з 10 мг/л ClO_2^- , група ClO_3^- залишилася без змін.

Вже через 2 місяці в дослідних групах 100 мг/л ClO_2^- та обома концентраціями ClO_3^- (10 та 100 мг/л) встановлено значне зниження маси тіла протягом усього періоду порівняно з контрольною групою. Через 10 та 11 місяців у всіх групах спостерігалось значне зниження маси тіла.

Це дослідження показало, що ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- знижують осмотичну резистентність еритроцитів. Це, ймовірно, пов'язане з утворенням дисульфідних зв'язків між мембранними елементами та гемоглобіном, що призводить до осадження гемоглобіну [4]. Наразі в лабораторії авторів [3] проводились дослідження для подальшого з'ясування цього явища.

Отримані дані показують, що рівень глутатіону (GSH) у крові знизився після впливу ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- . Ці результати узгоджуються з відомою захисною роллю GSH від пошкодження оксидантами [5]. Відновлення рівня GSH у групах ClO_2 після 4 місяців експерименту пояснюється спостережуваним збільшенням активності глутатіонредуктази еритроцитів [6].

Дані, отримані в цьому дослідженні [3], показали зниження кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та об'єму гематокриту у щурів внаслідок щоденного вживання ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- протягом 9 місяців. Це також було виявлено при застосуванні ClO_2^- парентерально або перорально у формі таблеток [7]. Значення кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту можна використовувати для отримання певних показників еритроцитів, які визначають розмір та

вміст гемоглобіну в еритроциті. Середній об'єм корпускулярного гемоглобіну (MCV), або розмір еритроцитів, та середній вміст гемоглобіну в корпускулярному гемоглобіні (MCH), або маса гемоглобіну на еритроцит, не змінилися суттєво. Однак середня концентрація гемоглобіну в корпускулярному гемоглобіні (MCHC) була значно вищою в групах з 1000 та 100 мг/л ClO_2 . Вищий показник MCHC вказує на певний ступінь пошкодження еритроцитів (сфероцитоз), яким бракує нормальної форми диска та вони виглядають темнішими за норму не через високий вміст гемоглобіну, а тому, що клітина має сферичну форму [1].

Дослідження включення ^3H -тимідину показали, що ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- знижують синтез ДНК у яєчках, нирках та печінці. Спостерігалось збільшення синтезу ДНК у слизовій оболонці кишечника у щурів після впливу ClO_2 або 10 мг/л ClO_2^- . Одне з пояснень цих даних стосується ролі глутатіону в біологічних системах. Внутрішня частина живої клітини зазвичай містить значну концентрацію глутатіону (GSH $1\text{-}50 \times 10^{-4}$ M) [8]. Fredborg і Lindahl [9] повідомляли, що зміни вмісту GSSG під час клітинного циклу відіграють певну роль у регуляції синтезу білка. Kosower і Kosower [10] описали, що невелике збільшення GSSG призводить до пригнічення ініціації синтезу білка. Збільшення GSSG включає перетворення тіолів у дисульфіди та змішані дисульфіди, що, ймовірно, є результатом зниження вмісту GSH. Зниження синтезу ДНК у печінці та яєчках, що спостерігалось в цьому дослідженні, може бути пов'язане зі зниженням загального синтезу білка, спричиненим зниженням вмісту GSH (та підвищенням GSSG). З іншого боку, посилення синтезу ДНК у тонкому кишечнику можна пояснити прямим впливом ClO_2 і ClO_2^- на слизову оболонку тонкого кишечника (місце введення). Печінка,

нирки та яєчка безпосередньо не піддаються впливу ClO_2 , а натомість піддаються впливу метаболітів у кровообігу. Вплив цих метаболітів та зміна співвідношення GSH/GSSG можуть пояснювати зниження синтезу ДНК.

Література

1. Abdel-Rahman M.S., Couri D., Bull R.J. Toxicity of Chlorine Dioxide in Drinking Water. Journal of the American college of toxicology 1984 Volume 3, Number 4, P. 277-284.
2. Abdel-Rahman M.S., Couri D., Bull R.J. (1979a). Kinetics of ClO_2 and effects of ClO_2 , ClO ; and ClO ; in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3(1,2), 431-449.
3. Abdel-Rahman M.S., Couri D., Jones, J. (1979b). Chlorine dioxide metabolism in rat. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3(1,2), 421-430.
4. Allen, D., Jandle, J. (1960). Oxidative hemolysis and precipitation of hemoglobin. J. Clin. Invest. 39, 1818-1836.
5. Hill, A.S., Jr., Haut, A., Wintrose, M.M. (1964). The role of non-hemoglobin proteins and reduced glutathione in the protection of hemoglobin from oxidation in vitro. J. Clin Invest. 43, 17-26.
6. Couri, D., Abdel-Rahman M.S. (1979). Effect of chloride dioxide and methabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3(1,2), 451-460.
7. Heffernan, W.P., Guion, C., Bull, R. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. Environ. Pathol. Toxicol. 2(6), 1487-1499.

8. Tietze, F. (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione. *Anal. Biochem.* 27, 502-505.
9. Fredborg, A., Lindahl, P. (1970). Decreased glutathione-reductase activity in the mitotic Ehrlich ascites tumor cell. *Exp. Cell. Res.*, 39, 452-455.
10. Kosower, N.S., Kosower E.M. (1974). Effect of GSSG on protein synthesis in glutathione. In: *Proceedings of the 16th Conference of the Society of Biological Chemistry*, March, 1973. L. Flohe (ed.). Stuttgart. Thieme, pp 276-87.

2.2 Кінетика хлориту і хлорату у щурів

Дослідження [1] мали на меті з'ясування абсорбції, розподілу, виведення та метаболізму хлориту та хлорату у плазмі крові щурів.

2.2.1 Абсорбція та виведення хлориту та хлорату з крові.

Піковий рівень ^{36}Cl у плазмі (470 нг/мл) був досягнутий через 2 години після перорального введення 3 мл 10 мг/л $^{36}\text{ClO}_2^-$. Період напіввиведення ^{36}Cl у організмі щурів становив 35 годин, що відповідає константі швидкості 0,02 години. Коли щури випивали 3 мл 5 мг/л $^{36}\text{ClO}_2^-$, піковий рівень ^{36}Cl у плазмі (185 нг/мл) був досягнутий через 30 хвилин. Період напіввиведення швидкого виведення з плазми становив близько 6 годин з константою швидкості 0,12 години, після чого слідувала повільніша фаза виведення з періодом напіввиведення 36,7 години, що відповідає константі швидкості 0,018 години.

2.2.2 Розподіл хлориту та хлорату

Розподіл сполук $^{36}\text{C1}$ через 72 години після введення $^{36}\text{C1O}_2^-$ був найвищим у цільній крові, далі – у гематоцитах, плазмі, шлунку, яечках, шкірі, легенях, нирках, дванадцятипалій кишці, туші, селезінці, клубовій кишці, мозку, кістковому мозку та печінці. Однак при впливі $^{36}\text{C1O}_2^-$ найвищою була радіоактивність в плазмі, далі – у цільній крові, шлунку, яечках, легенях, нирках, шкірі, дванадцятипалій кишці, селезінці, мозку, гематоцитах, клубовій кишці, туші, печінці та кістковому мозку.

2.2.3 Дослідження екскреції та метаболізму

Збори сечі, калу та видихуваного повітря отримували протягом 3-денного періоду після введення хлориту та хлорату. Значення $^{36}\text{C1O}_2^-$ і $^{36}\text{C1O}_2^-$, виділені з щурів легенеvim, сечовим та кишковим шляхами екскреції, виражали у відсотках від загальної початкової дози.

Після впливу $^{36}\text{C1O}_2^-$ близько 39% $^{36}\text{C1}$ було виведено протягом 72-годинного періоду. Протягом перших 24 годин 14% виводилося з сечею, а 0,9% – з калом. Протягом других 24 годин близько 8% було отримано з сечею, тоді як 2% – з калом. Після закінчення 3-денного періоду збору загальна частка початкової дози, виведеної з сечею, становила близько 35%, тоді як 5% – з калом. $^{36}\text{C1}$ не виявлявся у видихуваному повітрі протягом досліджуваних 72 годин.

Виведення після введення хлорату становило близько 43% протягом 72-годинного періоду. Більша частина $^{36}\text{C1}$ (39%) виводилася з сечею та калом протягом перших 24 годин. Радіоактивність у видихуваному повітрі протягом 3-денного періоду збору не виявлена.

Дослідження метаболізму показали, що $^{36}\text{C1O}_2^-$

виводиться у вигляді хлориду та хлориту. Однак хлорат виводиться у вигляді хлориду, хлориту та хлорату.

Наведені дані показують, що виведення хлорату з плазми щурів відбувається у 2 фази: фаза, яка являє собою швидке виведення ($t_{1/2} = 6$ годин), та β фаза, повільніше виведення ($t_{1/2} = 36,7$ годин). З іншого боку, виведення хлориту, найімовірніше, являє собою одну фазу виведення.

Було продемонстровано виведення $^{36}\text{ClO}_2^-$ та $^{36}\text{ClO}_3^-$ з організму нирками та кишечником. Хоча основна частина екскреції з сечею була виявлена у вигляді хлориду, близько 20% від загальної початкової дози виводилося у вигляді ClO_2^- протягом 3 досліджуваних днів після введення $^{36}\text{ClO}_2^-$. За той самий період часу екскреція після введення $^{36}\text{ClO}_3^-$ становила приблизно 20,0, 4,0 та 13,0% у вигляді хлориду, хлориту та хлорату відповідно.

Експерименти з розподілу показали, що активність у цільній крові рівномірно розподілена між плазмою та гематоцитами після введення хлориту. Однак, була виявлена низька активність у гематоцитах порівняно з активністю в плазмі при введенні хлорату. Дослідження розподілу показують, що сполуки ^{36}Cl були у високому рівні у шлунку навіть через 72 години після введення $^{36}\text{ClO}_2^-$ та $^{36}\text{ClO}_3^-$ через зонд. Тривала та висока концентрація метаболітів $^{36}\text{ClO}_2^-$ та $^{36}\text{ClO}_3^-$ у яечках свідчить про можливу фармакологічну дію в цьому місці. Наразі в лабораторії [1] проводяться дослідження для вивчення цього явища та подальшого з'ясування та характеристики потенційної токсичності цих сполук у питній воді.

Література

1. M.S. Abdel-Rahman, D. Couri, and R.J. Bull The Kinetics of Chlorite and Chlorate in the Rat Journal of

the american college of toxicology Volume 3, Number 4, 1984

2.3 Токсикологічні ефекти діоксиду хлору, хлориту і хлорату

В роботі [1] виконано аналіз даних літератури щодо токсичності ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- та зроблено спробу розглянути механізми, пов'язані з пошкодженням клітин, викликаним цими агентами.

2.3.1 Гематологічні ефекти

Щурів, мишей та курчат вживали питну воду із концентраціями ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- від 1 до 1000 мг/л. Відносно узгоджена картина спостерігалася у різних видів. У щурів Neffernan et al. [2] продемонстрували, що концентрації хлориту 100 мг/л і вище призвели до зниження кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та об'єму гемоглобіну через 30 та 60 днів впливу. Ці ефекти мали тенденцію до зворотного розвитку через 90 днів впливу, незважаючи на продовження впливу хлориту натрію. Ці дані були поширені на мишей Moore і Calabrese [3] з дуже схожими результатами. Abdel-Rahman et al. [4] вивчали вплив ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- на щурів та курчат протягом 9 місяців. Ознаки анемії, що спостерігалися при короткочасному впливі від 30 до 60 днів [5], суттєво зникли в цьому інтервалі з ClO_2 , ClO_2^- . Однак результати, отримані з ClO_3^- через 9 місяців, показали зниження кількості еритроцитів на 13 та 28% при 10 та 100 мг/л. Це

являло собою значно більший ефект, ніж спостерігалось при коротших інтервалах часу.

Окрім відносно невеликого зниження кількості еритроцитів, спостерігалися субклінічні докази посиленого гемолізу. Вперше це було описано Heffernan et al. [2] у котів, де спостерігалось значне зниження періоду напіврозпаду еритроцитів при концентраціях ClO_2^- 100 мг/л питної води та вище. При концентрації ClO_2^- 10 мг/л жодного ефекту не спостерігалось. Інші дослідники надали докази змін морфології еритроцитів у мишей [3], а також у щурів та курчат [5]. Ці зміни були досить помітними при концентраціях ClO_2^- 100 мг /л, починаючи від злегка зазубрених еритроцитів, які зберігали свою дископодібну форму, і зазубрених сфер (ехіноцитів). При обробці ClO_3^- у щурів також спостерігалися кодоцити (мексиканської форми). У курчат характерною аномалією був дакроцитоз, що проявлялося переважно при обробці ClO_2 у дозах 100 та 1000 мг/л. Ранні дослідження вказували на дещо парадоксальне зниження осмотичної резистентності еритроцитів під впливом ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- [5]. Подальші експерименти показали, що цей ефект, найімовірніше, пов'язаний з окисненням тіолових груп, що призводить до осадження гемоглобіну та отримання хибно занижених показників гемолізу [6]. Це також узгоджується зі спостереженнями *in vitro* Heffernan et al. [7], за якими повна втрата вимірюваного гемоглобіну і метгемоглобіну відбувалася при високих концентраціях ClO_2^- .

2.3.2 Біохімічні ефекти

У попередній роботі було задокументовано здатність ClO_2^- окислювати гемоглобін до метгемоглобіну при високих внутрішньочеревних дозах (320 мг/кг) [8].

Heffernan et al. [2] підтвердили ці спостереження,

використовуючи внутрішньочеревні дози у щурів та болюсні пероральні дози ClO_2^- у котів. Однак у дослідженнях, де ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- додавали до питної води протягом кількох місяців, у щурів, мишей або курчат при дозах до 1000 мг/л не спостерігалось значного збільшення концентрації метгемоглобіну [2, 3, 5].

Таким чином, хоча метгемоглобінемія є реальною небезпекою при великих болюсних дозах, вона видається малоюмовірною небезпекою при концентраціях ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- , які, як можна очікувати, пов'язані з обробкою питної води.

Heffernan et al. [2] повідомляли, що інкубація ClO_2^- з еритроцитами *in vitro* виснажувала глутатіон. Ці дослідження *in vitro* чітко продемонстрували повну втрату глутатіону до значного накопичення метгемоглобіну та двофазне споживання ClO_2^- , одна фаза якого була пов'язана з утворенням перекису водню та виснаженням глутатіону, а інша - з окисленням гемоглобіну. Зміни морфології еритроцитів, отримані за допомогою скануючої електронної мікроскопії *in vitro*, точно відповідали прогресуванню, що спостерігалось при обробці ClO_2 у наступних експериментах *in vivo* [2, 4]. З цих даних стало зрозуміло, що ClO_2^- викликає окислювальний гемоліз *in vivo* [9-11].

Концентрації глутатіону в еритроцитах виявилися найчутливішим показником гематологічних ефектів, індукованих ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- також *in vivo*. Heffernan et al. [2] спостерігали значне виснаження глутатіону та збільшення 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах щурів, які зазнали впливу навіть 50 мг/л ClO_2^- . Толерантність не розвивалася до виснаження глутатіону, індукованого ClO_2 , на відміну від впливу на кількість еритроцитів та концентрацію гемоглобіну. Abdel-Rahman et al. [5, 6] підтвердили цей результат з ClO_2^- та поширили його на

ClO_2 та ClO_3^- . Подібно до ClO_2^- , ClO_3^- викликав стабільне зниження концентрації глутатіону в еритроцитах при продовженні впливу в дозах 10 та 100 мг/л. З іншого боку, зниження рівня глутатіону в еритроцитах під дією ClO_2 мало тенденцію зникати при продовженні впливу [5, 7].

Відновлення або невідновлення рівнів глутатіону при продовженні впливу *in vivo*, мабуть, частково залежало від складного комплексу взаємодій з окисно-відновними системами, що діють в еритроцитах щурів [12]. Оборотність ефекту ClO_2 , ймовірно, є результатом підвищення рівня активності глутатіонредуктази в еритроцитах після 6 місяців експерименту. У випадку ClO_3^- , здається, такого адаптивного підвищення рівня цього ферменту не спостерігалось. При ClO_2^- рівні глутатіонредуктази зростали до рівнів, порівнянних з тими, що спостерігаються при ClO_2 . Однак, ця адаптивна зміна, здається, компенсується значним зниженням рівня каталази в еритроцитах при впливі ClO_2 .

Важливість змін рівнів ферментів в адаптації до хронічного впливу ClO_2 опосередковано підтверджується даними Heffernan et al. [2, 7]. По-перше, додавання глюкози до еритроцитів, оброблених ClO_2^- *in vitro*, частково захищає від виснаження глутатіону. Глутатіонпероксидаза є основним засобом утилізації перекису водню в еритроцитах [10]. Глюкоза служить джерелом вуглецю, яке забезпечує відновлення окисленого глутатіону [10, 13].

По-друге, обробка ClO_2^- *in vivo* значно посилює утворення перекису водню, індукованого ClO_2^- , *in vitro*. Очевидно, що обробка ClO_2^- *in vivo* знижує здатність еритроцитів утилізувати перекис водню. Хоча тварина не хворіє серйозно при рівнях ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- , що значно перевищують ті, що передбачені для обробки питної води, здатність організму адаптуватися до оксидантного стресу

порушується при відносно низьких концентраціях цих хімічних речовин.

Ці міркування зосереджують увагу на популяціях, чутливих до оксидантів, наприклад, тих, хто має дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Відомо, що такі особи значно чутливіші до оксидантного стресу, ніж здорові люди. Еритроцити, виділені від таких осіб, у три-чотири рази чутливіші до пошкоджень, викликаних ClO_2 , ніж здорові еритроцити людини [14]. У зв'язку з цим Michael et al. [15] провели дослідження на людях у невеликому містечку, в якому використовували ClO_2 у поєднанні з хлором як основний дезінфікуючий засіб протягом літніх місяців. Концентрації ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- ретельно не контролювалися, але загальна їхня концентрація в середньому становила 5-7 мг/л. Ця ситуація, очевидно, не вплинула на здорових людей. Однак, єдина людина в громаді з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази зазнала суттєвого зниження рівня гемоглобіну та гематокриту. Лише в одному випадку важко остаточно віднести цю зміну до ClO_2 або його побічних продуктів, але це все ж таки дає підстави для занепокоєння щодо чутливих груп населення.

2.3.3 Докази пошкодження інших тканин

Дослідження негематологічних ефекти ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- нечисленні. Розподіл та кліренс ^{36}Cl , отриманого з ClO_2 , ClO_2^- або ClO_3^- , поширені у всіх органах, включаючи кістковий мозок [5, 16, 17].

Існують деякі докази зв'язування з макромолекулярними речовинами в печінці. Ці результати підняли питання про те, чи є ці хімічні речовини подібною мішенню для інших типів клітин, окрім еритроцитів.

Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту є

очевидною першою потенційною мішенню залишкових дезінфектантів. Abdel-Rahman et al. [4] досліджували включення ^3H -тимідину в ядра клітин слизової оболонки кишечника щурів як міру обміну цих клітин при рівнях 10 мг/л. При застосуванні ClO_2 , ClO_2^- у питній воді протягом 3 місяців спостерігалось значне збільшення включення ^3H -тимідину, що свідчить про збільшення оновлення кишкового епітелію. При еквівалентних концентраціях ClO_3^- жодного ефекту не спостерігалось. На жаль, нижчі рівні впливу ClO_2 , ClO_2^- не досліджувалися.

Дослідження інших органів показало, що ClO_2 пригнічував включення ^3H -тимідину в ядра клітин нирок та яєчок щурів. ClO_2^- спричинив подібний ефект у яєчках та помітно пригнічував включення ^3H -тимідину в печінці при 10 та 100 мг/л. ClO_3^- викликав значний ефект лише в яєчках. При 100 мг/л ClO_2^- також пригнічував включення ^3H -тимідину в слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і ClO_2 викликав менше збільшення, ніж спостерігалось при 10 мг/л. Ці дані свідчать про те, що при високих дозах у слизовій оболонці кишечника та при нижчих дозах у яєчках та печінці ClO_2 та/або його побічні продукти перешкоджають синтезу ДНК. Значення цих результатів наразі важко визначити. Але оскільки значна частина синтезу ДНК, що відбувається в яєчках, пов'язана зі сперматогенезом, ці результати не можна легковажно ігнорувати. Отже, вкрай важливо, щоб цю роботу супроводжували дослідженнями репродуктивної токсичності цих хімічних речовин та розширювали на нижчі дози.

З цього короткого огляду зрозуміло, що залишаються суттєві питання щодо безпеки ClO_2 як основного дезінфекційного засобу питної води, на які ще потрібно відповісти. Хоча ClO_2 широко використовується для очищення питної води, фактичний вплив на людину в

минулому був обмеженим, оскільки концентрації, запропоновані для контролю смаку та запаху, набагато нижчі, ніж необхідні для первинної дезінфекції. Європейці використовували ClO_2 як основний дезінфекційний засіб, але знову ж таки, рівні, що використовувалися, досить низькі, оскільки дезінфекційні засоби використовуються після того, як значна частина органічного матеріалу була видалена з води за допомогою гранульованого активованого вугілля, що не є поширеною практикою в США. Отже, лише за певних дуже обмежених обставин епідеміологічні оцінки були можливими та доцільними для використання ClO_2 як основного дезінфекційного засобу. Тому, що для більш чіткого визначення та кількісної оцінки небезпек, пов'язаних з його використанням, будуть необхідні подальші експериментальні дослідження.

Дослідження виявили три основні області, що викликають занепокоєння щодо використання ClO_2 як дезінфекційного засобу. По-перше, необхідно вивчити популяції людей, які демонструють вищий рівень чутливості до окислювальних хімічних речовин. По-друге, необхідно докласти зусиль для визначення значення підвищеного оновлення епітелію шлунково-кишкового тракту при низьких дозах ClO_2 та ClO_2^- . Ця тканина зазвичай оновлюється досить швидко. З іншого боку, пошкодження клітин з подальшою регенерацією пов'язане з підвищеною сприйнятливістю до хімічних канцерогенів в інших органах, таких як печінка [18]. По-третє, і, мабуть, найважливіше, це питання потенційного репродуктивного впливу ClO_2 та його побічних продуктів, що мається на увазі, але не встановлено, через знижене включення ^3H -тимідину в ДНК яєчок. Той факт, що цей ефект спостерігався при досить низьких (10 і 100 мг/л) дозах ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3 , значно підвищує рівень занепокоєння. Слід зазначити, що подібних ефектів не спостерігалось з

НОС1 [4].

Підсумовуючи, наразі існує мало переконливих доказів щодо заборони використання ClO_2 як дезінфікуючого засобу. З іншого боку, існують розрізнені непрямі докази, які б радили обережно ставитися до його використання, як основного дезінфікуючого засобу замість хлору. Це ускладнюється тим фактом, що загальна концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- може досягати кількох частин на мільйон за відсутності видалення фонового органічного матеріалу для ефективного дезінфікуючого засобу. Очевидно, що це питання може бути остаточно вирішене лише шляхом подальших досліджень.

Література

1. Couri, D., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 13–17.
2. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1487–1499.
3. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1980). The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of A/J and C57L/J mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4(2–3), 513–524.
4. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4), 277–284.
5. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1980). Kinetics of ClO_2 and effects of ClO_2 , ClO_2^- , and ClO_3^- in drinking water on blood glutathione and hemolysis in

- rat and chicken. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 431–449.
6. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1980). Effect of exogenous glutathione, glutathione reductase, chlorine dioxide and chlorite on osmotic fragility of rat blood in vitro. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*.
 7. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vitro. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1501–1510.
 8. Musil, J., Kontek, Z., Chalupa, J., & Schmidt, P. (1964). Toxicological aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenol. *Chemicko-Technologické Zprávy*, 8, 327–345.
 9. Allen, D., & Jandl, J. (1960). Oxidative hemolysis and precipitation of hemoglobin. *Journal of Clinical Investigation*, 39, 1818–1836.
 10. Cohen, G., & Hochstein, P. (1964). Generation of hydrogen peroxide in erythrocytes by hemolytic agents. *Biochemistry*, 3, 895–900.
 11. Kiese, M. (1974). *Methemoglobinemia: A comprehensive treatise*. CRC Press.
 12. Couri, D., & Abdel-Rahman, M. S. (1979). Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione-dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 451–460.
 13. Jacobs, H. S., & Jandl, J. H. (1966). Effects of sulfhydryl inhibition on red blood cells. III. Glutathione in the regulation of the hexose monophosphate pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 241, 4243–4250.

14. Moore, G. S., Calabrese, E. J., & Ho, S. C. (1980). Groups at potentially high risk from chlorine dioxide treated water. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4(2–3), 465–470.
15. Michael, G. E., Miday, R. K., Bercz, J. P., Miller, R. G., Greathouse, D. G., Kraemer, D. F., & Lucas, J. B. (1981). Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiology study. *Archives of Environmental Health*, 36, 20–27.
16. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Jones, J. D. (1980). Chlorine dioxide metabolism in rat. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 421–430.
17. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1985). The kinetics of chlorite and chlorate in rat. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 6(1), 97–103.
18. Pound, A. W., & McGuire, L. J. (1978). Repeated partial hepatectomy as a promoting stimulus for carcinogenic response of liver to nitrosamines in rats. *British Journal of Cancer*, 37, 585–594.

2.4 Субхронічна токсичність діоксиду хлору, хлориту та хлорату у питній воді у приматів

У роботі [1] представлено результати проспективного епідеміологічного дослідження, які свідчать про відсутність клініко-патологічних ефектів у добровольців при обробці ClO_2 питної води в системі громадського водопостачання. Як доповнення до дослідження на людях в роботі [2] досліджено субхронічну токсичність діоксиду хлору, хлориту і хлорату у приматів.

З огляду на ступінь гематологічних окислювальних ефектів та причинних концентрацій до 1000 мг/л у щурів

та інших тварин [3, 4], очевидна відсутність гематологічних та біохімічних ефектів у мавп не є дивною. На етапах вищих концентрацій цього дослідження (100 та 200 мг/л) середня добова доза залишалася майже постійною на рівні приблизно 9 мг/кг/день.

Це спостереження відображає сильну подразнюючу дію розчинів ClO_2 . Під час впливу 200 мг/л спостерігалася еритема та виразка слизової оболонки рота, слизові виділення з носа та уникнення тваринами вживання води. Протягом усього дослідження споживання води із ClO_2 зменшувалося зі збільшенням концентрації розчину. Наприклад, при 0 мг/л середнє споживання води становило приблизно 125 мл/кг/день з деякими сезонними коливаннями; при 100 мг/л споживання зменшилося приблизно до 95 мл/кг/день, що надалі зменшилося приблизно до 55 мл під час концентрації 200 мг/л. Фактично, дослідження з високими дозами було припинено через тиждень, оскільки деякі тварини демонстрували ознаки зневоднення та азотемії.

Найбільш вражаючий вплив ClO_2 був на щитовидну залозу. Приблизно у дозі 9 мг/кг/день ця хімічна речовина виявилася потужним інгібітором синтезу гормону щитовидної залози. Аналіз даних споживання води при впливі 100 мг/л показав, що пригнічення Т-4 у кожної тварини було статистично пов'язане зі споживанням води та дозою ClO_2 . Оскільки споживання води тваринами було близьким до нормального, ефект не можна пояснити зневодненням.

Слід зазначити, що NaClO_2 та NaClO_3 не викликали пригнічення функції щитовидної залози в дозах до 60 мг/кг/день. Більше того, NaClO_4 , що вводився з питною водою, не виявляв антитиреоїдної дії в дозах 10 та 20 мг/кг/день протягом 30-денного пілотного дослідження. Встановлено, що проковтнутий ClO_2 швидко

відновлюється під дією кислого шлункового соку до неокислювальних сполук (ймовірно, Cl_2). Авторам [2] вдалося відновити лише 8% від загальної еквівалентної окиснювальної здатності ClO_2 , введеного в шлунок тварини, після 5 хвилин контакту з вмістом шлунка. Цей висновок частково узгоджується з дослідженнями радіоактивного мічення [3], які показали, що у щурів приблизно 80 % радіохлору в плазмі було у формі Cl_2 та близько 20% - у формі $^{36}\text{ClO}_2$. Подібний розподіл радіохлору був виявлений у сечі тварин.

Виходячи з цих міркувань, малоімовірно, що поглинання ClO_2 спричинило вплив на щитовидну залозу. Альтернативним механізмом може бути зниження поглинання йоду з їжі в шлунково-кишковому тракті через патологію слизової оболонки, викликану ClO_2 . Abdel-Rahman et al. [3] продемонстрували у щурів високий розподіл радіохлору після введення $^{36}\text{ClO}_2$ у шлунок та кишечнику через 72 години після введення, що вказує на його ковалентне приєднання до поверхні слизової оболонки. Пригнічення всмоктування йоду та зміна біодоступності харчового йоду в пошкодженому кишковому тракті призводять до прогресуючого дефіциту йоду. Це підтверджується спостереженням, що дефіцит Т-4 у тварин розвивався повільно (4 тижні) та поступово.

Ще одна можливість полягає в тому, що хімічні реакції між поживними речовинами та ClO_2 призводять до утворення молекул, що інгібують щитовидну залозу, у шлунково-кишковому тракті. Такі продукти можуть перешкоджати поглинанню йоду тиреоглобуліном або витіснити Т-4 з місць зв'язування носія, тироксинзв'язуючого глобуліну. Попередні токсикологічні дослідження харчових інгредієнтів, оброблених ClO_2 (наприклад, вибілене борошно), не виявили жодного негативного впливу на кроликів, мавп [5] та щурів [5], а

також на собак [5, 6]. Moran et al. [7] виявили кілька модифікованих амінокислот у пшеничному глютені, обробленому ClO_2 , наприклад, метіонін, сульфон та моно- та дихлортирозин. Також спостерігалися інші хімічні ефекти, такі як зниження вмісту токоферолу тощо. Враховуючи хронологію цих досліджень та відсутність методів оцінки щитовидної залози на той час, вплив модифікованих ClO_2 поживних речовин на метаболізм щитовидної залози, якби вони існували, був би пропущений. З роботи Abdel-Rahman et al. [3] виникає додаткова можливість. Близько 25% радіоактивно міченого хлору в печінці щурів, яким вводили $^{36}\text{ClO}_2$, зв'язується з клітинними білками. Це вказує на те, що $^{36}\text{ClO}_2$ може бути зв'язаний ковалентним або сильним водневим зв'язком з цими білками. Такі висновки можна пояснити включенням хлорованих амінокислот у білкову матрицю, або, навпаки, участь хлорованих амінокислот у метаболізмі щитовидної залози може бути можливим поясненням спостережуваного ефекту.

Спроба авторів [2] знайти вплив на щитовидну залозу в сироватці крові добровольців була невдалою. Ця група споживала лише близько 1 мг/л ClO_2 на кожен літр питної води, в якій вміст ClO_2^- та ClO_3^- не перевищував 5 мг/л [1]. Орієнтовна доза ClO_2 для людини в цьому дослідженні становила лише близько однієї тисячної від дози, введеної мавпам.

Тривають подальші дослідження для визначення природи та механізму інгібуючого ефекту ClO_2 на щитовидну залозу.

Хлорит

Попередні висновки Heffernan et al. [8] та Moore et al. [4], які демонстрували метгемоглобінемію та анемію, викликані оксидативним стресом у щурів, були підтверджені в цьому дослідженні [2]. Результати

показують, що при більшості доз ClO_2^- індукував самокомпенсуючий оксидативний стрес у гемопоезі мавп. Приблизно в середині експозиції спостерігався феномен відскоку в синтезі гемоглобіну та еритроцитів. Ретикулоцитозна відповідь на експозицію ClO_2^- не супроводжувалася дозозалежною метгемоглобінемією.

Під час експозиції NaClO_2 у мавп було виявлено дозозалежне підвищення АЛТ. Ступінь змін ферментів була субклінічною і не підтверджувалася супутнім підвищенням будь-якої іншої ферментної системи або рівня білірубину в сироватці крові. Значення цього спостереження невідоме, але може бути пов'язане з прискороною активністю печінки під час тимчасового оксидативного гемолітичного періоду.

Хлорат

Вплив хлорату був подібним до того, що спостерігався під час впливу хлориту, хоча феномен відскоку був не таким чітким.

Інгібуючий вплив споживання ClO_2 на щитовидну залозу, здається, є значною кінцевою точкою для здоров'я, пояснення якої невідоме. Потенціал для негативного впливу на здоров'я під час тривалого хронічного впливу низьких рівнів ClO_2 , зокрема поживних речовин, модифікованих ClO_2 , заслуговує на подальші дослідження.

Література

1. Michael, G. E., Miday, R. K., Bercz, J. P., Miller, R. G., Greathouse, D. G., Kraemer, D. F., & Lucas, J. B. (1981). Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiology study. *Archives of Environmental Health*, 36, 20–27.

2. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
3. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4), 277–284.
4. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1980). Effect of chlorine dioxide, chlorite and nitrite on mice with low and high levels of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in erythrocytes. *U.S. Environmental Protection Agency Report*.
5. Newell, G. W., Gershoff, S. N., Suckle, H. M., Gilson, W. E., Erickson, T. C., & Elvehjem, C. A. (1949). Feeding test with chlorine dioxide treated flour. *Cereal Chemistry*, 26, 160–166.
6. Meredith, P., Sammons, H. G., & Frazer, A. C. (1956). Studies on the effects of treatment with chlorine dioxide on the properties of wheat flour. I. The chemical composition of protein of treated flours. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 7, 361–370.
7. Moran, T., Pace, J. M., & Dermott, E. E. (1953). Interaction of chlorine dioxide with flour: Certain chemical aspects. *Nature*, 171(4342), 103–106.
8. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1487–1499.

2.5 Субхронічна токсичність хлориту натрію у щурів

Наприкінці 1970-х та 1980-х років кілька лабораторій провели токсикологічні дослідження з ClO_2 та ClO_2^- [1-5]. Ці дослідження показали, що основною мішенню ClO_2^- була кров, оскільки він є потужним окислювачем. Однак, на той час (1995 рік) не існувало жодного ретельного субхронічного дослідження, яке можна було б використовувати для адекватної оцінки загальних ризиків тривалого впливу ClO_2^- . Це було виконано у роботі, присвяченій вивченню субхронічної токсичності хлориту натрію у щурів [6].

2.5.1 Дослідження з визначення діапазону

У групі, яка приймала дозу 200 мг/кг/день, констатовано летальність у самки на 2-й день, самця та самки на 3-й день. Через високу смертність усі особини цієї групи, що вижили, хоча й виглядали здоровими, були ведені із експеримента на 3-й день. При дозах 25, 50 або 100 мг/кг/день летальності або клінічних ознак токсичності не спостерігалось.

При дозі 100 мг/кг/день приріст маси тіла як для самців, так і для самок був значно меншим, ніж у контрольних групах, зі зменшенням на 20 та 40% відповідно. Приріст маси тіла самців при дозі 50 мг/кг/день був на 16% меншим, ніж у контрольних групах, але різниця не була статистично значущою. Приріст маси тіла самців та самок при дозі 25 мг/кг/день та самок при дозі 50 мг/кг/день був порівняним з контрольними значеннями.

При дозі 100 мг/кг/день кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну та гематокрит знижувалися, а загальна кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів та рівень метгемоглобіну підвищувалися для обох статей. У деяких тварин спостерігалася виражена або помірна

поліхромазія та анізоцитоз еритроцитів, тільця Хауелла-Джоллі та точкова базофілія. При дозах 25 та 50 мг/кг/день було мало чітких ознак токсичності, хоча гематокрит дещо знижувався.

Не було виявлено послідовних змін у вазі органів, які вважалися б пов'язаними із впливом хлориту натрію. Єдиним пов'язаним з впливом ефектом, відзначеним під час розтину, була коричнева кров у трьох тварин (при дозі 200 мг/кг/день), які померли або були передчасно виведені із експерименту. Коричнева кров свідчить про метгемоглобінемію. При цій дозі, схоже, було перевищено окислювальний захист крові, що призвело до летальної метгемоглобінемії. Дози для 13-тижневого остаточного дослідження були встановлені на рівні 10, 25 та 80 мг/кг/день на основі результатів цього 14-денного попереднього дослідження.

2.5.2 13-тижневе дослідження

У групі, яка приймала 80 мг/кг/день, було чотири смерті, які вважалися пов'язаними з впливом. Один самець був знайдений мертвим протягом 10-го тижня. Безпосередньо перед смертю не було відзначено жодних незвичайних клінічних ознак; однак, цю тварину раніше спостерігали у поганому клінічному стані з гіпоактивністю, блідими очима та кінцівками, а також згорбленою поставою. Невдовзі після взяття крові протягом 13-го тижня іншого самця було знайдено мертвим, а одного виведено із експерименту. Ознаки, що спостерігалися безпосередньо перед смертю, включали бліді очі та кінцівки, а також гіпоактивність. Обидві тварини мали сильну анемію, і взяття крові могло посилити цю проблему та бути фактором, що сприяв смерті. Одна самка також була знайдена мертвою протягом 13-го тижня (до взяття

крові) без клінічних відхилень, що спостерігалися до смерті, при цьому мікроскопічних патологічних знахідок не виявлено. Кілька інших тварин з цієї групи також демонстрували клінічні ознаки токсичності, включаючи згорблену поставу, птоз, гіпоактивність та пілоерекцію.

Слиновиділення, безпосередньо до або після введення дози, спостерігалось з 3-го тижня у всіх тварин при дозі 80 мг/кг/день. Слиновиділення також спостерігалось час від часу у двох самців при дозі 25 мг/кг/день. При дозі 10 мг/кг/день клінічних ознак, пов'язаних з впливом, не спостерігалось.

При дозі 80 мг/кг/день кількість еритроцитів у обох статей була значно меншою за контрольні значення. Тільки у самців рівень гематокриту та гемоглобіну був значно нижчим, а рівень метгемоглобіну та кількість нейтрофілів були значно вищими за контрольні значення. Кількість ретикулоцитів була дещо підвищеною. Ці результати були зумовлені переважно помітними змінами у двох окремих самців, які, здавалося, були уражені набагато сильніше, ніж інші щури в цій групі. Ці два щури померли невдовзі після 13-тижневої кровотечі. У цих самців також спостерігалися морфологічні зміни, які включали поліхромазію, анізоцитоз, пойкилоцитоз та наявність тілець Хауелла-Джоллі та нормобластів. Морфологічні зміни еритроцитів також спостерігалися в мазках крові трьох самок при дозі 80 мг/кг/день; вони включали поліхромазію, пойкилоцитоз, макроцитоз та нейтрофілію. Рівень метгемоглобіну у самок при дозі 80 мг/кг/день був значно нижчим, ніж у контрольних групах. Цей ефект був протилежним до того, що спостерігався у самців, і не узгоджувався з відомим окислювальним ефектом NaClO_2 .

Статистичні тести виявили дозозалежну тенденцію до зниження рівня еритроцитів у самців та самок при дозі 25 мг/кг/день та у самців при дозі 10 мг/кг/день.

Статистична значущість не була підтверджена прямим порівнянням з контрольною групою, а середні значення групи були в межах фонового діапазону; тому прямий зв'язок з впливом не міг бути остаточно встановлений. Зміни розрахованих показників також спостерігалися при 10 та 25 мг/кг/день; однак, за відсутності токсикологічно значущих змін абсолютних параметрів, вони не вважалися пов'язаними з впливом. Статистично значуще збільшення кількості метгемоглобіну та нейтрофілів, а також зниження кількості лімфоцитів спостерігалось у самців при дозі 25 мг/кг/день.

Результати клініко-біохімічних аналізів показали, що загальний рівень білка знизився в обох статей при дозі 80 мг/кг/день та у самців при дозі 25 мг/кг/день. Оскільки значення цього параметра знаходилися в межах фонового діапазону, зв'язок з впливом вважався малоймовірним. За іншими показниками клініко-біохімічних аналізів не спостерігалось жодних послідовних ефектів, пов'язаних з впливом хлориту натрію.

Об'єм сечі був надзвичайно високим, а питома вага знижена у чотирьох самок при дозі 80 мг/кг/день. Ці зміни не були пов'язані з гістопатологічними знахідками в нирках. За іншими дослідженими показниками сечі не було виявлено жодних незвичайних результатів.

Хлорит натрію суттєво не вплинув на масу тіла, хоча її збільшення у самців, які отримували 80 мг/кг/день, було дещо меншим, ніж у контрольній групі. Споживання їжі не зазнало змін. Змін з боку очей, які можна вважати пов'язаними з хлоритом натрію, не спостерігалось.

Зміни маси органів, що відбувалися в обох статей, спостерігалися в селезінці та надниркових залозах. У самців при дозі 80 мг/кг/день вага селезінки була значно більшою, ніж у контрольній групі, як за абсолютною, так і за масою тіла. Вага селезінки у самок була значно більшою,

ніж у контрольній групі, при дозі 10 та 80 мг/кг/день за абсолютною масою тіла та при дозі 25 та 80 мг/кг/день за масою тіла. Вага надниркових залоз була значно більшою, ніж у самців за масою тіла, при дозі 80 мг/кг/день, лише якщо аналізувати її за масою тіла. Вага надниркових залоз у самок була значно більшою, ніж у контрольній групі, при дозі 80 мг/кг/день за абсолютною масою тіла та при дозі 25 та 80 мг/кг/день за масою тіла. Виявлено тенденції до зростання абсолютної, так і для пов'язаної з масою тіла ваги селезінки та абсолютної ваги надниркових залоз при дозі 10 мг/кг/день, а також пов'язаної з масою тіла ваги надниркових залоз при дозі 25 мг/кг/день. Ці зміни не могли бути пов'язані з гістопатологічними аномаліями. Збільшення ваги селезінки могло бути вторинним по відношенню до змін еритроцитарних характеристик. Інші статистично значущі відмінності не встановлені.

Гістопатологічне дослідження тканин продемонструвало зміни у шлунку. Плоскоклітинна епітеліальна гіперплазія з гіперкератозом, виразками, хронічним запаленням та набряком спостерігалася у семи самців та восьми самок при дозі 80 мг/кг/день. Виразки, хронічне запалення та набряк спостерігалися у шлунку двох саців при дозі 25 мг/кг/день.

Різний ступінь екстремедулярного гемопоєзу спостерігався в селезінці двох самців та двох самок при дозі 80 мг/кг/день, одного самця при дозі 25 мг/кг/день та однієї самки при дозі 10 мг/кг/день. Хоча кореляції між спостереженням екстремедулярного гемопоєзу та тяжкістю анемії або змінами ваги органів не існує, підвищена частота випадків при дозі 80 мг/кг/день вважалася ймовірно пов'язаною з впливом. Однак, оскільки це відносно поширене явище і може виникати спонтанно у лабораторних щурів, таке спостереження в однієї тварини при середній та низькій дозах вважалася малоімовірним

пов'язаним з впливом.

Як показали попередні дослідження, основні токсикологічні ефекти NaClO_2 були на кров. У 14-денному попередньому дослідженні середній рівень метгемоглобіну при дозі 100 мг/кг/день був приблизно вдвічі вищим, ніж у контрольній групі. Під час дослідження індивідуальних значень метгемоглобіну було виявлено, що підвищення середнього рівня метгемоглобіну було зумовлене, головним чином, кількома тваринами з дуже високими концентраціями. Наприклад, один самець, який отримував високу дозу, з попереднього дослідження мав значення метгемоглобіну в крові 37,3% порівняно із середнім значенням контрольної групи 5,9%. У 13-тижневому дослідженні рівень метгемоглобіну знову підвищився при вищих рівнях доз у самців, тоді як у самок концентрація метгемоглобіну була значно нижчою при найвищому протестованому рівні дози. Як і в попередньому дослідженні, підвищення середнього рівня метгемоглобіну у самців було зумовлене наявністю його у кількох тварин, у яких рівень був значно підвищений. Виходячи з розподілу індивідуальних значень метгемоглобіну, очевидно, що між тваринами існує значна варіабельність у відповідь на цей вплив.

У попередньому 90-денному дослідженні рівень метгемоглобіну у щурів не підвищувався після впливу ClO_2^- у питній воді в концентраціях до 500 мг/л. Глутатіон в еритроцитах значно знижувався при концентраціях у питній воді до 50 мг/л. У щурів, які зазнали впливу ClO_2^- 100 мг/л, спостерігалось незначне зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту через 30 та 60 днів; однак через 90 днів ці параметри повернулися майже до нормальних рівнів, що свідчить про те, що щури могли адаптуватися до оксидативного стресу, спричиненого ClO_2 [1]. В цьому ж дослідженні котам вводили одноразову

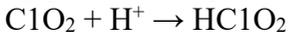
болюсну дозу NaClO_2 через зонд у дозі 24 та 60 мг/кг. Значення метгемоглобіну в крові досягли піку протягом 2 годин на рівні ~ 20 та 40% відповідно і всі тварини одужали. Утворення метгемоглобіну в еритроцитах *in vitro* спостерігалось при змішуванні розчину NaClO_2 з кров'ю щурів та людей. Метгемоглобін утворювався лише після того, як в еритроцитах сильно виснажувався глутатіон, а здатність клітини протистояти оксидативному стресу знижувалася [2]. Ферменти, присутні в еритроцитах, відновлюють метгемоглобін до нормального гемоглобіну протягом відносно короткого періоду.

У цьому дослідженні 80 мг/кг/день NaClO_2 спричинило побічні ефекти на кров, включаючи значне зниження кількості еритроцитів у самців та самок та зниження концентрації гемоглобіну у самців. Також спостерігалися морфологічні зміни в еритроцитах. Екстрамедулярний гемопоез селезінки та збільшення ваги селезінки були присутні в обох статей. Ймовірно, це було результатом змін морфології еритроцитів, що призвели до посилення руйнування та обміну еритроцитів у селезінці. Виходячи з токсикологічних характеристик NaClO_2 , ці ефекти не були несподіваними. У групах 10 та 25 мг/кг/день ці ефекти все ще спостерігалися; однак, через відносно незначне збільшення ваги селезінки та низьку частоту екстрамедулярного кровотворення, ці ефекти не можна остаточно пояснити впливом NaClO_2 .

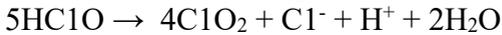
Гістопатологічні зміни у шлунку, включаючи виразку та хронічне запалення слизової оболонки шлунка, були відзначені приблизно у половини тварин, які отримували високу дозу, та у двох тварин, які отримували середню дозу. Цей ефект не був би несподіваним, оскільки NaClO_2 відомий як подразник. Виразка шлунка могла спричинити кровотечу, яка призвела або сприяла зниженню рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту.

Хімічна реакція, яка може відбуватися у шлунку та сприяти подразненню шлунка, - це утворення ClO_2 . Попереднє дослідження продемонструвало здатність ClO_2 викликати сильне подразнення ротової порожнини щурів, які зазнали впливу 200 мг/л ClO_2 у питній воді протягом 8 тижнів [7].

Діоксид хлору може утворюватися у шлунку в результаті двох окремих реакцій. Перша реакція включає утворення хлористої кислоти (HClO_2) з ClO_2^- при низькому рН згідно з рівнянням



Значення pK_a цієї реакції при 25°C становить приблизно 1,9, тому при низькому рН шлунка частина ClO_2 може перебувати у формі хлористої кислоти. Оскільки хлориста кислота нестабільна, вона може розкладатися на ClO_2 [8] за реакцією

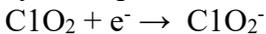


Другий спосіб утворення ClO_2 може включати підкислення ClO_2 соляною кислотою у шлунку. Реакція виглядає так:



Оскільки хлориста кислота, найімовірніше, є переважною формою, присутньою в шлунку, перший спосіб утворення ClO_2 , ймовірно, переважатиме.

Діоксид хлору існує як вільний радикал. В умовах потреби в оксиданті він швидко відновлюється до ClO_2^- при нейтральному або високому рН шляхом одноразового переносу електрона:



В умовах низького рН шлунка можливе подальше відновлення ClO_2^- у присутності донорів електронів. Додатковий чотириразовий перенос електронів може призвести до утворення Cl^- за допомогою реакції



Ця реакція, ймовірно, переважатиме через низький рН та наявність органічних субстратів у шлунку.

Через надзвичайну реакційну здатність ClO_2 , він швидко відновлюється до ClO_2^- у присутності органічних матеріалів. У шлунку ClO_2 швидко відновлюється до Cl_2 , реагуючи з їжею, органічними речовинами, тканинами або іншими матеріалами, які можуть служити донорами електронів. Хоча ClO_2 навряд чи виживе в середовищі шлунка достатньо довго для всмоктування, іон хлориту може всмоктуватися, потрапляти в кров і призводити до утворення метгемоглобіну. Всмоктування ClO_2^- було продемонстровано в дослідженні метаболізму, в якому щури споживали радіоактивно мічений хлорит ($^{36}\text{ClO}_2^-$). Приблизно 36% радіоактивно міченого хлору виводилося з сечею та 5% з калом протягом 72 годин після введення. З 36% мітки, що виводилася з сечею, 31% був у формі $^{36}\text{Cl}^-$ та 5% - у формі $^{36}\text{ClO}_2^-$ [9]. Це продемонструвало здатність ClO_2^- до абсорбції. Зміни морфології еритроцитів та збільшення метгемоглобіну, що спостерігалися у деяких тварин, які отримували високі дози, під час дослідження з визначення діапазону та основного дослідження, є додатковим доказом того, що іон хлориту абсорбується та згодом відновлюється до іонів хлориду. Хлорит не накопичується в тканинах через розпад ClO_2^- на Cl^- та швидке виведення ClO_2^- із сечею. Коли ClO_2^- відновлюється до Cl^- , він може потрапити до пулу іонів хлориду в організмі, де може мати довший період напіввиведення.

Попередні дослідження ClO_2^- продемонстрували вплив, головним чином, на гемопоетичну систему. Результати цього дослідження демонструють серйозні наслідки при дозах 80 мг/кг/день і вище та відсутність несприятливого впливу на здоров'я при дозах 10 мг/кг/день. Якщо припустити, що доросла людина вагою 70 кг випиває

~2 л води на день, що містить 1 мг/л ClO_2^- , середня добова доза становитиме ~0,03 мг/кг/день. Порівнюючи це значення з рівнем, при якому не спостерігалось побічних ефектів у поточному дослідженні (10 мг/кг/день), можна встановити коефіцієнт безпеки >300. Це дослідження було проведено для отримання повного профілю токсичності NaClO_2 .

Література

1. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979a). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, *in vivo*. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1487–1499.
2. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979b). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, *in vitro*. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1501–1510.
3. Couri, D., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 13–17.
4. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1982). Toxicological effect of chlorite in the mouse. *Environmental Health Perspectives*, 46, 31–37.
5. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984a). Effect of exogenous glutathione (GSH), glutathione reductase, chlorine dioxide and chlorite on osmotic fragility of rat blood *in vitro*. *Journal of the American College of Toxicology*, 3, 269–275.

6. Harrington, R. M., Romano, R. R., Gates, D., & Ridgway, P. (1995). Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(1), 21–33.
7. Bercz, J. P., Jones, L. L., Harrington, R. M., Bawa, R., & Condi, L. (1986). Mechanistic aspects of ingested chlorine dioxide on thyroid function: Impact of oxidants on iodide metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 69, 249–255.
8. Kaczur, J. J., & Cawfield, D. W. (1993). Chlorous acid, chlorites and chlorine dioxide (ClO₂, HClO₂). In *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology* (4th ed., Vol. 5, pp. 968–997). John Wiley & Sons.
9. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984b). Kinetics of chlorine dioxide and chlorate in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 3, 261–267.

2.6 Дослідження токсикологічної значущості діоксиду хлору, хлоритів і хлоратів (китайський досвід)

У роботі [1] встановлено відсутність жодної токсичності у тесті на субхронічну пероральну токсичність на мишах протягом 90 днів, які споживали питну воду, що містила до 40 мг/л діоксиду хлору. В обговоренні автори посилаються на роботу Daniel et al. [2] про пероральну токсичність діоксиду хлору в питній воді для щурів Sprague-Dawley протягом 90 днів. Ці автори використовували різні концентрації діоксиду хлору (0, 25, 50, 100 та 200 мг/л), що відповідало дозам 0, 2, 5, 8 та 15 мг/кг/день. Вага селезінки та печінки значно зменшилася при 25 та 50 мг/л відповідно. Вони показали ураження носа, спричинені парами діоксиду хлору в питній воді з

концентрацією 25 мг/л. У цьому дослідженні LOAEL становив 25 мг/л.

Bercz et al. [3] провели аналогічний тест на африканських зелених мавпах (*Cercopithecus aethiops*), використовуючи 0, 30, 100 та 200 мг/л діоксиду хлору протягом 4-6 тижнів. Максимальна доза 200 мг/л діоксиду хлору викликала еритему та виразку слизової оболонки рота через 1 тиждень, а 100 мг/л діоксиду хлору знизило рівень тироксину (Т4) у сироватці крові через 6 тижнів. У цьому дослідженні NOAEL становив 30 мг/л, а LOAEL – 100 мг/л для перорального впливу на мавп.

Польові дослідження показали, що коли загальна концентрація ClO_2 та його побічних продуктів нижче 0,5 мг/л, очищена вода може відповідати національним стандартам для питної води.

У дослідженні [4] виконано оцінку субхронічної токсичності суміші розчинів ClO_2 та його побічних продуктів ClO_2^- та ClO_3^- протягом 90-денного експерименту. Визначали масу тіла, ефективність використання їжі, показники крові та сироватки, співвідношення печінка/маса тіла та нирки/маса тіла. Печінка та нирки щурів також були гістопатологічно досліджені. Це дослідження надало суттєві санітарно-токсикологічні дані щодо використання ClO_2 для дезінфекції питної води.

2.6.1 Хімічні речовини

ClO_2 з чистотою вище 98% був отриманий у лабораторії. NaClO_2 був очищений до чистоти 95%. NaClO_3 був придбаний у Ameli Inc. (Китай) та використовувався без додаткової обробки. Сумішний розчин ClO_2 мав загальну концентрацію ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 553 мг/л, при цьому концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^-

становила 276,5 мг/л, 165,9 мг/л та 110,6 мг/л відповідно. Цей розчин був жовтуватим та прозорим.

2.6.2 Метод випробування

Концентрації ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- визначали за допомогою безперервної йодиметрії. Щури, яких використовували для цього дослідження, були виду Куньмін. Вісімдесят щурів, кожен вагою 80 ± 10 г, були стохастично розділені на чотири групи, кожна група мала 20 щурів, 50% самців і 50% самок. Серед цих чотирьох груп одна була контрольною групою, а інші три – тестовими групами. Припускалось, що загальна концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- у питній воді становить 0,5 мг/л, і що кожна людина випиває 2 л/день і важить 60 кг. Тоді загальна кількість ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- з питної води становить 1 мг/день, що відповідає дозі для людини 1/60 мг/(кг маси тіла · день). Відповідно, дози для кожної групи щурів були обрані наступним чином: група низької дози: 0,5 мг/(кг маси тіла · день), що відповідає 30-кратній дозі для людини; група помірної дози: 1,0 мг/кг маси тіла · день), що відповідає 60-кратній дозі для людини; група з високим дозуванням: 2,0 мг/(кг маси тіла/день), що відповідає 120-кратному перевищенню дози для людини. Ці дози розчинів вносили зондом щурам один раз на день протягом 90 днів. Спостерігали та фіксували звичайні умови, симптоми отруєння та стани смерті піддослідних тварин.

Вагу тварин вимірювали щотижня та фіксували кількість їжі, споживаної тваринами, після чого розраховували ефективність використання їжі. В середині та наприкінці періоду тестування, тобто на 45-й та 90-й день, у щурів брали зразки крові та визначали її показники. Через 90 днів визначали біохімічні показники сироватки

крові, такі як глутамін-піرواتтрансаміназу (GPT), загальний білок (TP), альбуміни (ALB) та глобуліни (GLB), щурів. Одночасно вимірювали вагу печінки та нирок щурів та розраховували співвідношення печінка/маса тіла та нирки/маса тіла. Також проводили гістопатологічні мікроскопічні дослідження тварин кожної групи.

2.6.3 Вплив розчину суміші ClO_2 на масу тіла щурів

Було проаналізовано статистичну дисперсію збільшення ваги контрольної групи та трьох дослідних груп. Ймовірність (p) становила $>0,05$. Результати показали відсутність суттєвої різниці між збільшенням ваги трьох дослідних груп та контрольної групи протягом 90 днів годування.

2.6.4 Вплив розчину суміші ClO_2 на ефективність використання їжі щурами

Статистичні результати дисперсії щодо збільшення ваги щурів, споживання їжі та загальної ефективності використання їжі показали, що не було суттєвої різниці у збільшенні ваги щурів, загальній кількості їжі та ефективності використання їжі між дослідними групами та контрольною групою ($P > 0,05$).

2.6.5 Вплив розчину суміші ClO_2 на показники крові щурів

На 45-й та 90-й день у щурів було взято проби крові та досліджено загальну кількість лейкоцитів (WBC), лейкоцитарну формулу та гемоглобін (Hb). Зі статистичного дисперсійного аналізу видно, що не було

різниці в загальній кількості WBC та Hb між контрольною групою, групою з низькою, помірною та високою дозами ($P > 0,05$), тобто розчин суміші ClO_2 не мав шкідливого впливу на досліджувані гематологічні показники щурів.

2.6.6 Вплив розчину суміші ClO_2 на біохімічні показники сироватки крові щурів

Самців та самок щурів контрольної групи та групи з високою дозою було відібрано для дослідження біохімічних показників сироватки крові. Досліджувані показники включали глутамін-піرواتтрансаміназу (GPT), загальний білок (TP), альбуміни (ALB) та глобуліни (GLB).

Дисперсійний аналіз чотирьох досліджених показників сироватки крові самців та самок щурів показав відсутність різниці у вмісті GPT, TP, ALB та GLB у сироватці крові щурів між контрольною групою та групою з високою дозою ($P > 0,05$).

6.7 Вплив розчину суміші ClO_2 на печінку/масу тіла та нирки/масу тіла щурів

Після 90-денного експерименту всіх піддослідних тварин препарували, зважували їх печінку, нирки та тіло; розраховували співвідношення печінка/маса тіла та нирки/маса тіла кожної піддослідної тварини.

Була проаналізована дисперсія двох співвідношень щурів контрольної групи, групи з низькою, помірною та високою дозами. Результати показали відсутність очевидної різниці у співвідношеннях печінка/маса тіла та нирки/маса тіла серед щурів ($P > 0,05$).

2.6.8 Гістопатологічне дослідження

Після 90-денного експерименту печінку та нирки всіх піддослідних тварин було досліджено гістопатологічно. Під час мікроскопічного дослідження не було виявлено гістопатологічних змін у печінці та нирках самців та самок щурів дослідних груп та контрольної групи, що свідчить про відсутність шкідливого впливу розчину ClO_2 на печінку та нирки щурів.

В результаті проведених досліджень не виявлено очевидного впливу змішаного розчину ClO_2 на приріст ваги та ефективність використання їжі щурами. Результати гематологічного дослідження показали відсутність впливу на кількість лейкоцитів та гемоглобін щурів ($P > 0,05$). Результати дослідження GPT, TP, ALB та GLB показали, що в сироватці крові дослідних щурів не було помітної різниці із контрольною групою як для самців, так і для самок щурів ($P > 0,05$). Результати дисперсійного аналізу співвідношень печінка/маса тіла та нирки/маса тіла щурів свідчать про відсутність помітної різниці між контрольною групою та тестовими групами ($P > 0,05$). Гістопатологічне дослідження не виявило патологічних змін у тканині печінки та нирок щурів. Таким чином, щодене протягом 90 днів зондове навантаження організму щурів змішаною рідиною ClO_2 (загальна концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 553 мг/л, концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 276,5, 165,9 та 110,5 мг/л відповідно) не мало токсичного впливу на щурів з точки зору вищезазначених показників.

Література

1. Ma, J.-W., Huang, B.-S., Hsu, C.-W., Peng, C.-W., Cheng, M.-L., Kao, J.-Y., Way, T.-D., Yin, H.-C., & Wang, S.-S. (2017). Efficacy and safety evaluation of a chlorine dioxide solution. *International Journal of*

- Environmental Research and Public Health*, 14, 329.
<https://doi.org/10.3390/ijerph14030329>
2. Daniel, F. B., Condie, L. W., Robinson, M., Stober, J. A., York, R. G., Olson, G. R., & Wang, S. R. (1990). Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82, 61–69.
 3. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
 4. Xu, Q., Zhang, G., & Wu, L. (2006). Study on subchronic toxicity of chlorine dioxide and by-products in water. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 41, 1347–1353.
<https://doi.org/10.1080/10934520600657016>

РОЗДІЛ 3

ТОКСИКОЛОГІЧНЕ РЕЗЮМЕ ВООЗ ЩОДО ДІОКСИДУ ХЛОРУ, ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ

Нижче представлено фрагмент Довідкового документу для розробки Керівних принципів ВООЗ щодо якості питної води (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality) стосовно регламентованих рівнів діоксиду хлору, хлориту і хлорату у питній воді [1].

3.1 Діоксид хлору

3.1.1 Кінетика і метаболізм у лабораторних тварин і людини

Діоксид хлору хімічно реактивний при попаданні всередину. Схоже, що жоден орган вибірково не

концентрує побічні продукти після впливу [2].

Після перорального прийому мавпами діоксид хлору швидко перетворювався на іон хлориду і, меншою мірою, на хлорит і хлорат [3]. У щурів екскреція хлориду та, меншою мірою, хлорит-іону відбувається переважно через сечу, менші кількості виділяються з фекаліями [4]. При типових низьких рівнях питної води діоксид хлору розкладається шляхом окислювально-відновних реакцій зі слиною та вмістом шлунку [5].

3.1.2 Вплив на лабораторних тварин і тест-системи in vitro

Питну воду, що містить діоксид хлору в концентрації 0, 10 або 100 мг/л (еквівалентно приблизно 0, 1,5 і 15 мг/кг маси тіла на день) вводили мишам (10 на дозу) протягом 30 днів без видимого впливу на параметри крові. Рівень без побічних ефектів (NOAEL) для цього дослідження становив 15 мг/кг маси тіла на день [6]. Подібні негативні результати були отримані в 60-денних і 12-тижневих дослідженнях з африканськими зеленими мавпами [3, 7]. У 90-денному дослідженні на щурах Sprague-Dawley при концентраціях у питній воді від 0 до 200 мг/л зміни ферментів свідчили про токсичний вплив на печінку; основним ефектом була гістопатологія раковин носа в результаті вдихання газу [8]. Хоча діоксид хлору розчиняється у воді, він є газом при кімнатній температурі, тому можуть виникнути труднощі з інтерпретацією результатів токсичності.

У 2-річному дослідженні на щурах при концентраціях у питній воді до 100 мг/л NOAEL становив 10 мг/л (1,3 мг/кг маси тіла на день); не було жодної кореляції між діоксидом хлору і гістопатологічними результатами, не спостерігалось підвищення частоти

пухлин [9].

3.1.3 Канцерогенність і мутагенність

У 2-річному дослідженні питної води на щурах збільшення частоти пухлин не спостерігалось [9].

Діоксид хлору був мутагенним для штаму *Salmonella typhimurium* TA100 без метаболічної активації [10]. У мишей-самців після введення діоксиду хлору через зонд не спостерігалось жодних аномалій сперми. Ні в мікроядерному тесті, ні в цитогенетичному дослідженні клітин кісткового мозку миші не було виявлено хромосомних аномалій [11].

У цитогенетичному дослідженні *in vitro* з клітинами яєчників китайського хом'яка спостерігалась активність без метаболічної активації при 60 мкг/мл і відсутність мітотичних клітин при 30 мкг/мл. При 2,5-15 мкг/мл спостерігалось залежне від дози статистично значуще збільшення кількості метафаз із хромосомними аберациями. При метаболічній активації клітинна токсичність і відсутність мітотичних клітин спостерігалися при 75 мкг/мл. Статистично значуще збільшення кількості метафаз з хромосомними аберациями було відзначено при 50 мкг/мл [12].

В аналізі прямої мутації мишачої лімфоми (з використанням L5178Y ТК+/-) помітна токсичність при 37 мкг/мл і дозозалежне збільшення частоти мутантів спостерігалися без метаболічної активації. При метаболічній активації помітна токсичність спостерігалась при 65 мкг/мл, а також спостерігалось залежне від дози збільшення частоти мутантів [13].

3.1.4 Репродуктивна токсичність і токсичність для розвитку

У дослідженні [14] діоксид хлору через зонд вводили щурам лінії Лонг-Еванс у дозі 0-10 мг/кг маси тіла на день. В узагальненні [15] не повідомлено про будь-які порушення репродуктивної функції або вплив на розвиток. У групах самок щурів Sprague-Dawley, які зазнали впливу діоксиду хлору в питній воді в концентраціях від 0 до 100 мг/л, спостерігалось значне зниження рівня тироксину та підвищення рівня трийодтироніну в сироватці крові при 100 мг/л (14 мг/кг маси тіла на день). NOAEL для нейроповедінкової дослідницької та локомоторної діяльності становив 20 мг/л (3 мг/кг маси тіла на день) [16]. Інше дослідження нейротоксичності розвитку у щурят, яким перорально вводили діоксид хлору шляхом пероральної інтубації в дозі 14 мг/кг маси тіла на день, не виявило жодних змін у тканинах мозку [17]. Групи самок щурів Sprague-Dawley, які отримували діоксид хлору в дозі 0-7 мг/кг маси тіла на день протягом 10 тижнів до спарювання, не показали жодних клінічних ознак токсичності та смертності, пов'язаної з впливом, серед самок, і не було виявлено аномалії у новонароджених щурят [18].

3.2 Хлорит і хлорат

3.2.1 Кінетика і метаболізм у лабораторних тварин і людини

Хлорит і хлорат швидко всмоктуються в плазму і розподіляються по всьому організму, при цьому найвищі концентрації знаходяться в плазмі. При типових низьких рівнях питної води хлорит розкладається за допомогою окислювально-відновних реакцій зі слиною та вмістом шлунка. Швидкість відновлення хлорату повільніша, ніж у

хлориту, на що вказує виміряний двофазний період напіврозпаду у щурів, що становить 6 і 36,7 годин відповідно [5].

Хлорит і хлорат виводяться в основному з сечею, менша кількість — з фекаліями. Більша частина має форму хлориду з меншою кількістю хлорату; хлорит виявляється рідко [4, 19]. Abdel-Rahman, Couri & Jones [20] і Abdel-Rahman, Couri & Bull [5] прийшли до висновку, що коли хлорит і хлорат потрапляють в організм, вони швидко розкладаються в організмі до хлориду і, отже, не вважаються токсикологічними проблемами внаслідок хронічного впливу при споживанні питної води.

3.2.2 Вплив на лабораторних тварин і тест-системи in vitro [21].

Гострий, короткочасний і тривалий вплив ASC (acidified sodium chlorite) і хлориту виявив помірну гостру токсичність, але для хлорату доступні лише обмежені дані про гостру токсичність. Дослідження з хлоритом натрію показали, що найбільш послідовним є окислювальний стрес, пов'язаний зі змінами в еритроцитах. Це спостереження також було підтверджено низкою біохімічних досліджень, проведених *in vitro*. Деякі дослідження показали, що ефект може бути пов'язаний зі зниженням рівня глутатіону в сироватці крові, таким чином знижуючи здатність організму захищати еритроцити від впливу хлориту натрію. Інші дослідження показали, що хлорит натрію може пошкоджувати мембрану еритроцитів. Для впливу на еритроцити

найнижчий рівень побічних ефектів (LOAEL) 19 мг/кг маси тіла на день хлориту був отриманий у 13-тижневому дослідженні на щурах, NOAEL хлориту становив 7,4 мг/ кг маси тіла на день. Дослідження хлорату натрію показали певний вплив на гематологічні параметри та на збільшення маси тіла.

Хоча повідомлялося також про вплив хлорату натрію на еритроцити, зміни в гістології щитовидної залози (виснаження колоїду, гіпертрофія, частота та тяжкість гіперплазії) і гормонів щитовидної залози були найбільш чутливими ефектами, які спостерігалися у щурів під впливом хлорату натрію з питною водою протягом 21 або 90 днів. Самці щурів були більш чутливими, ніж самки, як це зазвичай спостерігається з речовинами, які впливають на функцію щитовидної залози. В одному з двох доступних 90-денних досліджень гіпертрофія щитовидної залози та зменшення кількості колоїду спостерігалися у щурів-самців, які отримували хлорат натрію в концентрації 1 мг/л у питній воді у вигляді хлорату (що еквівалентно приблизно 0,1 мг/кг маси тіла на день) і вище. Загалом ефекти, включаючи частоту та тяжкість гіперплазії фолікулярних клітин, залежали від дози та спостерігалися частіше при дозах хлорату 75 мг/кг маси тіла на день і вище.

3.2.3 Канцерогенність і мутагенність

Після низки довгострокових досліджень, хоча вони не проводилися відповідно до поточних стандартів, хлорит натрію не визнано канцерогенним. У 1991 році Міжнародне агентство з дослідження раку дійшло висновку, що хлорит натрію не можна класифікувати щодо канцерогенності для людини. Хлорит натрію дав позитивні результати в деяких, але не у всіх, аналізах

генотоксичності *in vitro* та в одному з двох доступних *in vivo* аналізів мікроядра миші, що включали внутрішньоочеревинне введення. Негативні результати були отримані в кількох аналізах *in vivo* для індукції мікроядер кісткового мозку, хромосомних аберацій і аномалій голівки сперматозоїдів, включаючи пероральне введення хлориту натрію мишам.

Хлорат натрію був перевірений на канцерогенність у щурів і мишей в рамках Національної токсикологічної програми США. Немає жодних доказів канцерогенної активності у самців мишей B6C3F1 та сумнівні докази у самок мишей, заснованих на незначному підвищенні частоти новоутворень підшлункової залози. Хлорат натрію дав позитивні результати в деяких аналізах *in vitro*, але не для індукції мікроядер кісткового мозку або хромосомних аберацій після перорального введення мишам. Існують певні докази канцерогенної активності у самців і самок щурів F344/N на основі підвищеної частоти новоутворень щитовидної залози. Захворюваність на фолікулярну гіпертрофію щитовидної залози була підвищена порівняно з контрольними групами при дозах, нижчих за ті, що призводять до збільшення випадків пухлини, і була значно вищою, ніж контрольна захворюваність у самців щурів при всіх досліджуваних дозах.

Таким чином, найнижча доза хлорату, еквівалентна приблизно 5 мг/кг маси тіла на день, була LOAEL. Оскільки NOAEL не було визначено в дослідженні, JECFA застосував підхід еталонної дози (BMD) для отримання відправної точки на кривій доза-відповідь. Для моделювання даних гіпертрофії фолікулярних клітин щитовидної залози щурів використовували програмне забезпечення USEPA BMD версії 1.4.1. Розраховані значення BMD хлорату для 10% збільшення гіпертрофії фолікулярних клітин щитовидної залози у самців щурів

(BMD₁₀) становили від 1,9 до 5,9 мг/кг маси тіла на день. Значення нижньої 95% довірчої межі для BMD₁₀ (BMDL₁₀) хлорату становили від 1,1 до 4,4 мг/кг маси тіла на день. Для подальшої оцінки хлорату JECFA використовував найнижчий BMDL₁₀ хлорату 1,1 мг/кг маси тіла на день, який був отриманий на основі моделі, що найкраще відповідає даним. Для самок щурів значення BMD₁₀ коливалися від 4,7 до 12,6 мг/кг маси тіла на день, а значення BMDL₁₀ - від 3,0 до 6,4 мг/кг маси тіла на день.

3.2.4 Репродуктивна токсичність і токсичність для розвитку

Дослідження репродуктивної токсичності не показали негативного впливу ASC або хлориту натрію на фертильність. Проведено багатопокілінне дослідження нейротоксичності репродукції та розвитку, в якому хлорит натрію вводили щурам у питній воді в концентрації 35, 70 або 300 мг/л. Опублікована інформація показала, що найвища досліджена доза призвела до впливу на масу тіла обох статей батьківського покоління та низку ефектів у нащадків, включаючи зниження маси тіла, зміни гематологічних параметрів та зменшення максимальної амплітуди реакції злякання в день після народження, але не на 60-й день постнатального періоду. Про невелике, але статистично значуще зниження амплітуди максимальної реакції злякання також повідомлялося при середній дозі на 24-й день постнатального періоду. За даними JECFA, це спостереження можна віднести до порушення звикання у контрольних тварин. Інші ефекти, які спостерігалися у нащадків групи високих доз (тобто зниження абсолютної маси мозку та незначна затримка досягнення статевої зрілості), можуть бути пов'язані зі зменшенням маси тіла. Автори [22] дійшли висновку, що NOAEL для хлориту

натрію становив 70 мг/л (8 мг/кг маси тіла на день для самців і 10 мг/кг маси тіла на день для самок). Однак, експерти ЖЕСФА дійшли висновку (на основі даних, що містяться лише в неопублікованому оригінальному звіті про дослідження) про зниження абсолютної та відносної ваги печінки у F0 самок і F1 самців і самок у групі високої дози, а також у F0 самок і F1 самців у групі середньої дози. Це за умови, що низька доза хлориту у цьому дослідженні, як еквівалентна 3 мг/кг маси тіла на день, була NOAEL.

Вживання хлорату натрію вагітними щурами не призвело до впливу на організм матері чи розвитку при найвищій випробуваній дозі, 1000 мг/кг маси тіла на день. Кінцеві точки розвитку нервової системи в цій роботі не вивчались і дослідження на кількох поколіннях не проводились. У дослідженні, під час якого самки щурів піддавалися впливу хлориту або хлорату в концентрації 1 або 10 мг/л у питній воді протягом 10 тижнів, встановлено відсутність в ембріонів, взятих на 20-й день вагітності, зовнішніх, вісцеральних або скелетних вад розвитку [18, 23].

3.2.5 Інші дослідження.

Інші дослідження *in vivo* щодо нефротоксичності, імунної функції та якості сперми показали, що такі ефекти є безпечними.

3.3 Вплив на людину

Дослідження за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців, які тривали до 12 тижнів, не показали чіткого впливу на аналізи крові, сечі або фізикальне обстеження при дозах хлориту натрію та хлорату натрію, які оцінюються в районі 0,036 мг/кг маси

тіла на день. Автори дійшли висновку, що відсутність шкідливих фізіологічних реакцій у межах дослідження продемонструвала відносну безпеку перорального прийому діоксиду хлору, хлорату та хлориту [24-28].

3.4 Механізм дії на щитовидну залозу

На підставі негативних даних про генотоксичність *in vivo* та характеру гістопатологічних спостережень, JECFA дійшов висновку, що хлорат натрію може індукувати пухлини щитовидної залози через негенотоксичний механізм дії. Цей спосіб дії, ймовірно, опосередкований зниженням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові, що призводить до збільшення вивільнення тиреотропного гормону та подальшої стимуляції проліферації клітин щитовидної залози та росту щитовидної залози, що може призвести до пухлин щитовидної залози у гризунів.

На додаток до канцерогенезу щитовидної залози, цей спосіб дії викликає занепокоєння щодо можливих наслідків для розвитку нервової системи, оскільки статус гормонів щитовидної залози має вирішальне значення для нормального розвитку мозку.

3.5 Попередні рекомендаційні значення

За оцінками JECFA [21], наявних токсикологічних даних достатньо для оцінки безпеки ASC шляхом встановлення прийнятних добових норм споживання (ADI) хлориту та хлорату.

3.5.1 Діоксид хлору

Будь-який діоксид хлору, що залишився у крані

споживача, після проковтування перетворюється на хлорит і хлорид. Отже, нормативне значення для діоксиду хлору не встановлено. Попередні нормативні значення для хлориту та хлорату належним чином захищають від потенційної токсичності діоксиду хлору. Поріг смаку і запаху для діоксиду хлору становить приблизно 0,2-0,4 мг/л.

3.5.2 Хлорит

Для хлориту за даними JECFA ADI становить 0-0,03 мг/кг маси тіла на основі NOAEL 3 мг/кг маси тіла на день для зниження маси печінки F0 самок і F1 самців і самок у дослідженні репродуктивної токсичності двох поколінь у щурів (NOAEL визначено з неопублікованих даних на підтримку дослідження /22/) за умови значення коефіцієнту безпеки 100 для врахування міжвидової та внутрішньовидової мінливості. Цей ADI підтверджується результатами досліджень на людях-добровольцях, які не показали побічних ефектів при такому споживанні [23-27].

Використовуючи верхню межу ADI 30 мкг/кг маси тіла, типову масу тіла людини 60 кг, припущення, що питна вода становить 80% від загального впливу, і типове споживання 2 л води на день, попереднє орієнтовне значення розраховується як 0,7 мг/л (округлена цифра). Це рекомендоване значення позначається як тимчасове, оскільки використання діоксиду хлору як дезінфікуючого засобу може призвести до перевищення нормативного значення хлориту, а труднощі з дотриманням рекомендованого значення ніколи не повинні бути причиною для компромісу з адекватною дезінфекцією.

3.5.3 Хлорат

За висновком експертів JECFA, для хлорату найбільш чутливими ефектами були зміни щитовидної залози самців щурів. Щури вважаються дуже чутливими (більше, ніж люди) до дії агентів, які порушують гомеостаз тиреоїдних гормонів. JECFA вважає, що люди, швидше за все, менш чутливі до цих ефектів, ніж щури, і що фактор безпеки для міжвидової варіації не потрібен. Однак JECFA відзначив недоліки в базі даних, особливо щодо дослідження можливих впливів на розвиток нервової системи. Це викликає занепокоєння, пов'язане зі зниженим транспортом йоду до щитовидної залози у вагітних жінок, які також мають серйозний дефіцит йоду. Численні інші аніони, включаючи харчові перхлорат, нітрат, тіоціанат і бромід, мають подібні механізми, і курці мають найбільше занепокоєння через високий рівень ціаніду, який перетворюється на тіоціанат *in vivo* [28, 29]. Тому ADI для хлорату встановлено на рівні 0-0,01 мг/кг маси тіла на основі BMDL₁₀ 1,1 мг/кг маси тіла на день для непухлиної дії на щитовидну залозу самців щурів у дослідженні канцерогенності [30] за умови коефіцієнту надійності 10 для врахування внутрішньовидової мінливості та додаткового коефіцієнту 10 для врахування недоліків у базі даних. Обґрунтування вибору десятикратного коефіцієнта невизначеності (на відміну, наприклад, від трикратного коефіцієнта невизначеності) не було додатково визначено JECFA. Використовуючи верхню межу неокругленого ADI 11 мкг/кг маси тіла, типову масу тіла людини 60 кг, припущення, що питна вода становить 80% (граничне значення за замовчуванням на основі питної води як основного джерела впливу) загального впливу та типового споживання 2 л води на день можна розрахувати значення для здоров'я 0,3 мг/л (округлене число). Як зазначено вище, концентрація хлорату, що виникає внаслідок використання гіпохлориту натрію, як

правило, нижча за медичне значення, хоча були відзначені вищі концентрації [15]. Крім того, концентрація хлорату, що виникає в результаті використання гіпохлориту як дезінфікуючого засобу, сильно залежить від умов процесу, і контроль концентрації хлорату повинен спиратися на запобігання його утворенню. Контроль умов зберігання вважається найскладнішим у невеликих джерелах води з обмеженими ресурсами, тому ймовірність перевищення значення для здоров'я також є більшою за цих обставин.

З огляду на наведені вище міркування, попереднє тимчасове орієнтовне значення 0,7 мг/л зберігається. Важливо забезпечити наявність гіпохлориту та діоксиду хлору для дезінфекції. Рекомендоване значення визначено як тимчасове, оскільки використання витриманого гіпохлориту або діоксиду хлору як дезінфікуючих засобів може призвести до перевищення рекомендованого значення хлорату, а труднощі з дотриманням рекомендованого значення ніколи не повинні бути причиною для компромісу з належною дезінфекцією.

Література

1. World Health Organization. (2016). *Chlorine dioxide, chlorite and chlorate in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality* (WHO/FWC/WSH/16.49). <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/chlorine-dioxide-chlorite-chlorate-background-document.pdf>

2. Abdel-Rahman, M. S. (1985). Pharmacokinetics of chlorine obtained from chlorine dioxide, chlorine, chloramine and chloride. In R. L. Jolley et al. (Eds.), *Water chlorination: Environmental impact and health effects* (Vol. 5, pp. 281–293). Lewis Publishers.
3. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, *46*, 47–55.
4. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1982). Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, *46*, 19–23.
5. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). Kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, *3*(4), 261–267.
6. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1982). Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environmental Health Perspectives*, *46*, 31–37.
7. Harrington, R., Shertzer, H., & Bercz, P. (1986). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *19*, 235–242.
8. Daniel, F. B., Condie, L. W., & Robinson, M. (1990). Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, *82*, 61–69.
9. Haag, H. B. (1949). *The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water* (Report). Medical College of Virginia.

10. Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M., et al. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and Chemical Toxicology*, 22, 623–636.
11. Meier, J., Bull, R., Stober, J., & Cimino, M. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7, 201–211.
12. Ivett, J., & Myhr, B. (1986). *Mutagenicity evaluation of chlorine dioxide in an in vitro cytogenetic assay* (Report No. 20990). Litton Bionetics Inc.
13. Cifone, M., & Myhr, B. (1986). *Mutagenicity evaluation of chlorine dioxide in the mouse lymphoma forward mutation assay* (Report No. 20989). Litton Bionetics Inc.
14. Carlton, B., Basaran, A., Mezza, L., George, E., & Smith, M. (1991). Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. *Environmental Research*, 56, 170–177.
15. International Programme on Chemical Safety. (2002). *Chlorine dioxide (gas)* (Concise International Chemical Assessment Document No. 37). World Health Organization.
16. Orme, J., Taylor, D., Laurie, R., & Bull, R. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 315–322.
17. Toth, G., Long, R., Mills, T., & Smith, M. (1990). Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31, 29–44.

18. Suh, D. U., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1983). Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 3(2), 75–79.
19. Hakk, H., Smith, D. J., & Shappell, N. W. (2007). Tissue residues, metabolism, and excretion of radiolabeled sodium chlorate in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(5), 2034–2042.
20. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Jones, J. D. (1980). Chlorine dioxide metabolism in rat. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 421–430.
21. World Health Organization. (2008). Acidified sodium chlorite. In *Safety evaluation of certain food additives and contaminants* (Food Additives Series No. 59, pp. 3–54). WHO Press.
22. Gill, M. W., Swanson, M. S., Murphy, S. R., & Bailey, G. P. (2000). Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 20, 291–303.
23. Lubbers, J. R., & Bianchine, J. R. (1984). Effects of the acute rising-dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 215–228.
24. Lubbers, J. R., Chauhan, S., & Bianchine, J. R. (1981). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1, 334–338.
25. Lubbers, J. R., Chauhan, S., & Bianchine, J. R. (1982). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46, 57–62.

26. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., & Bianchine, J. R. (1984a). The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 229–238.
27. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., & Bianchine, J. R. (1984b). The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 239–242.
28. Tarone, R. E., Lipworth, L., & McLaughlin, J. K. (2010). The epidemiology of environmental perchlorate exposure and thyroid function: A comprehensive review. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(6), 653–660.
29. Tonacchera, M., Pinchera, A., Dimida, A., Ferrarini, E., Agetti, P., Vitti, P., et al. (2004). Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate and iodide on inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid*, 14, 1012–1019.
30. National Toxicology Program. (2005). *Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)* (NTP TR 517). U.S. Department of Health and Human Services.

РОЗДІЛ 4

ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДІОКСИДУ ХЛОРУ І ХЛОРИТУ

Потенціал впливу діоксиду хлору або хлориту на людину може бути найбільшим через пероральний шлях, оскільки діоксид хлору іноді використовується як дезінфікуючий засіб для питної води. Наявні дані щодо людей і тварин свідчать про те, що пероральний вплив

відносно великої кількості діоксиду хлору або хлориту може призвести до подразнення травного тракту, тяжкість якого, ймовірно, залежить від дози. Крім того, високий рівень перорального впливу призводить до підвищення рівня метгемоглобіну в крові, що знижує здатність кисню зв'язуватися з гемоглобіном.

У тварин, які зазнали впливу діоксиду хлору та хлориту, спостерігалися інші гематологічні зміни. Однак ступінь зареєстрованих змін, здається, не залежить від кількості впливу, і токсикологічне значення таких змін незрозуміле. Також не встановлено токсикологічне значення змін рівня гормонів щитовидної залози в крові.

Як діоксид хлору, так і хлорит, схоже, викликають затримки нейророзвитку, про що свідчить уповільнений ріст мозку, зниження рухової та дослідницької поведінки, а також змінена слухова реакція переляку у тварин, які зазнали впливу в критичні періоди нейророзвитку. Невідомо, чи можуть подібні нейророзвиваючі ефекти, викликані діоксидом хлору або хлоритом, виникати у людей.

Обмежені дані щодо канцерогенності діоксиду хлору та хлориту не вказують на особливу проблему раку, але адекватні біологічні аналізи раку у тварин не проводилися. Тестування на генотоксичність дали неоднозначні результати. Діоксид хлору та хлорит, здається, не є репродуктивними токсичними речовинами.

Дослідження на тваринах показують, що найнижчий спостережуваний рівень побічної дії (LOAEL) становить приблизно 5 мг/кг/день при багаторазовому пероральному впливі хлориту. Якщо припустити, що середній чоловік (70 кг референтної маси тіла) випиває 2 літри води на день, доза хлориту становитиме приблизно 0,03 мг/кг/день від питної води, що містить максимальний рівень 1 мг хлориту/л, дозволений ЕРА. Малоімовірно, що люди

будуть піддаватися впливу рівнів діоксиду хлору або хлориту в питній воді, які наблизатимуться до рівнів несприятливого впливу, про які повідомлялося в дослідженнях на тваринах.

Наслідки для нейророзвитку, здається, викликають найбільше токсикологічне занепокоєння, особливо враховуючи той факт, що діоксид хлору та хлорит можуть використовуватися як дезінфікуючі засоби для питної води.

Наслідки для нейророзвитку, такі як зменшення маси мозку, кількості клітин мозку, дослідницької поведінки та рухової активності, спостерігалися у щурянят, матері яких зазнавали впливу діоксиду хлору до спарювання, під час вагітності та лактації, а також у інших щурянят, які зазнавали безпосереднього впливу через пероральний зонд лише під час постнатального розвитку. У щурянят, матері яких зазнавали впливу хлориту перорально під час вагітності та лактації, повідомлялося про зниження дослідницької поведінки та амплітуди слухової реакції переляку. Перинатальний вплив діоксиду хлору або хлориту також призвів до зміни рівня або активності гормонів щитовидної залози в сироватці крові. Хоча механізми дії, відповідальні за опосередкування цих ефектів діоксиду хлору та хлориту на гормони щитовидної залози, не були виявлені, загальновідомо, що гормон щитовидної залози, Т3, є необхідним для нормального розвитку нервової системи, і що Т3 синтезується шляхом дейодування Т4.

Мінімальні рівні ризику MRLs (Minimal Risk Level) для гострого перорального впливу діоксиду хлору або хлориту не були визначені, оскільки адекватні дані щодо впливу на людину або тварин відсутні.

Для перорального впливу хлориту середньої тривалості (15-364 дні) було визначено MRLs 0,1 мг/кг/день.

Цей MRLs базується на рівні 2,9 мг хлориту/кг/день, при якому не спостерігається побічної дії (NOAEL), та LOAEL 5,7 мг хлориту/кг/день для нейророзвиткових ефектів (знижена амплітуда слухового переляку) у щурячих дитинчат, які зазнавали впливу протягом вагітності та лактації через своїх матерів [1]. Групи з 30 самців та 30 самок щурів Sprague-Dawley (F0) отримували хлорит натрію з питною водою в концентраціях 35, 70 або 300 мг/л (приблизні дози хлориту 3, 5,7 та 21 мг/кг/день для самців та 3,9, 7,6 та 29 мг/кг/день для самок) протягом 10 тижнів до спарювання та під час спарювання, після чого вплив на самок продовжувався протягом усієї вагітності та лактації. Групи щурів F1 продовжували отримувати той самий режим пиття, що й їхні батьки (дози хлориту 2,9, 6 та 23 мг/кг/день та 3,9, 7,6 та 29 мг/кг/день для самців та самок F1 відповідно). У щурів-самок, які отримували низькі дози, спостерігалися незначні, але статистично значущі відмінності в деяких гематологічних показниках порівняно з контрольною групою. У щурів з таким рівнем впливу інших ефектів не спостерігалось, і гематологічні ефекти не вважалися несприятливими. Значне зниження максимальної реакції на слуховий стимул переляку було відзначено у щурів середньої дози на 24-й день після народження, але не на 60-й день після народження. У щурів F1, які отримували середню дозу, також спостерігалось зниження ваги печінки. Значні ефекти при високій дозі включали зниження абсолютної та відносної ваги печінки у самців та самок F1, зниження виживання щурів, зниження маси тіла при народженні та протягом лактації у щурів F1 та F2, зниження ваги тимуса та селезінки в обох поколіннях, зниження частоти щурів з нормальним рефлексом випрямлення та відкритими очима на 15-й день після народження, зниження абсолютної ваги мозку у самців F1 та самок F2, затримку статевого

розвитку у самців F1 та F2 (відділення препуціального шару) та самок F1 та F2 (відкриття піхви), а також зниження параметрів еритроцитів у щурів F1. NOAEL 2,9 мг/кг/день було поділено на коефіцієнт невизначеності 30 (10 для міжвидової екстраполяції та 3 для врахування чутливих популяцій). Для чутливих груп населення було використано коефіцієнт невизначеності 3, а не 10, оскільки критичний ефект (затримка нейророзвитку) спостерігався у чутливій популяції (перинатальні щурячі дитинчата).

Діоксид хлору у питній воді швидко розкладається, переважно до хлориту [2]. У лабораторних тварин перорально введений діоксид хлору швидко перетворюється на хлорит та іон хлориду [3]. Будучи сильним водорозчинним окислювачем, діоксид хлору навряд чи всмоктується у шлунково-кишковому тракті у значній мірі. Хлорит є найімовірнішим джерелом системної токсичності внаслідок перорального впливу діоксиду хлору або хлориту. Тому середньотривалі пероральні MRLs, отримані для хлориту, також повинні застосовуватися до діоксиду хлору.

Пероральні MRLs хронічної дії не були отримані для діоксиду хлору або хлориту. Не було проведено жодних досліджень на людях, в яких оцінювався хронічний пероральний вплив діоксиду хлору або хлориту, а доступні хронічні пероральні дослідження на тваринах виявили LOAEL (рівні непрямого впливу на розвиток), які були вищими, ніж ті, що спостерігалися для впливу на розвиток після впливу значно коротшої тривалості.

Щоб допомогти фахівцям охорони здоров'я та іншим особам задовольнити потреби осіб, які проживають або працюють поблизу місць зберігання небезпечних відходів, інформація в цьому розділі організована спочатку за шляхом впливу (інгаляційний, пероральний та шкірний), а потім за впливом на здоров'я (смерть, системний,

імунологічний, неврологічний, репродуктивний, розвиток, генотоксичний та канцерогенний вплив). Ці дані обговорюються з точки зору трьох періодів впливу: гострий (14 днів або менше), проміжний (15-364 дні) та хронічний (365 днів або більше).

Існують рівні без спостережуваного побічного ефекту (NOAEL) та найнижчі рівні спостережуваного побічного ефекту (LOAEL), які відображають фактичні дози (рівні впливу), що використовувалися в дослідженнях. LOAEL були класифіковані на «менш серйозні» або «серйозні» ефекти. «Серйозні» наслідки – це ті, що викликають збій у біологічній системі та можуть призвести до захворюваності або смертності (наприклад, гострого респіраторного дистресу або смерті). «Менш серйозні» наслідки – це ті, які не очікуються як суттєві порушення функції або смерть, або ті, значення яких для організму не зовсім зрозуміле. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) визнає, що для визначення того, чи слід класифікувати кінцеву точку як NOAEL, «менш серйозний» LOAEL або «серйозний» LOAEL, може знадобитися значна кількість оцінок, і що в деяких випадках буде недостатньо даних, щоб вирішити, чи є ефект ознакою значної дисфункції. Однак Агентство встановило рекомендації та політику, які використовуються для класифікації цих кінцевих точок. ATSDR вважає, що цей підхід має достатні переваги, щоб виправдати спробу розрізнити «менш серйозні» та «серйозні» наслідки. Розмежування між «менш серйозними» та «серйозними» наслідками вважається важливим, оскільки воно допомагає користувачам профілів визначати рівні впливу, за яких починають проявлятися значні наслідки для здоров'я. NOAEL або LOAEL також повинні допомогти визначити, чи змінюються ефекти залежно від дози та/або тривалості, а також розглянути можливе значення цих ефектів для

здоров'я людини.

Значення рівнів значного впливу (Levels of Significant Exposure LSE) може відрізнятися залежно від точки зору користувача. Посадовці охорони здоров'я можуть бажати отримати інформацію про рівні впливу, пов'язані з більш незначними ефектами у людей або тварин (LOAELs), або рівні впливу, нижче яких не спостерігалось жодних побічних ефектів (NOAELs). Оцінки рівнів, що становлять мінімальний ризик для людей (мінімальні рівні ризику або MRLs), можуть бути цікавими як для медичних працівників, так і для громадян.

Оцінки рівнів впливу, що становлять мінімальний ризик для людей (мінімальні рівні ризику або MRLs), були зроблені для діоксиду хлору та хлориту. MRLs визначається як оцінка щоденного впливу речовини на людину, яка, ймовірно, не має помітного ризику побічних ефектів (не є канцерогенною) протягом певного періоду впливу. MRLs визначаються за наявності достовірних та достатніх даних для визначення органу(ів)-мішені впливу або найбільш чутливого(их) впливу(ів) на здоров'я протягом певного періоду в межах заданого шляху впливу. MRLs базуються лише на неракових впливах на здоров'я та не враховують канцерогенні ефекти. MRLs можуть визначатися для гострого, середнього та хронічного впливу при інгаляційному та пероральному шляхах. Відповідної методології для розробки MRLs для впливу через шкіру не існує.

Хоча були розроблені методи визначення цих рівнів [4, 5], існують певні невизначеності. Крім того, ATSDR визнає додаткові невизначеності, властиві застосуванню процедур для визначення нижчих за довічні MRLs. Оскільки дані про такі наслідки для здоров'я стають доступними, а методи оцінки рівнів значного впливу на людину вдосконалюються, ці MRLs будуть переглянуті.

4.1 Летальність

Не було знайдено жодної інформації щодо смерті людей після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту.

Shi та Xie (1999) вказали, що значення гострої пероральної ЛД₅₀ (доза, яка, як очікується, призведе до загибелі 50% тварин, яким ввели дозу) для стабільного діоксиду хлору становило >10 000 мг/кг у мишей. У щурів значення гострої пероральної ЛД₅₀ для хлориту натрію (NaClO₂) коливалися від 105 до 177 мг/кг (еквівалентно 79-133 мг хлориту/кг) [6-8].

У щурів, які отримували діоксид хлору з питною водою протягом 90 днів, не спостерігалось жодної смерті, пов'язаної з впливом, у дозах до приблизно 11,5 мг/кг/день для самців та 14,9 мг/кг/день для самок [9].

У 14-денному дослідженні з метою визначення діапазону доз для щурів, яким вводили хлорит натрію через зонд у дозах 25-200 мг/кг/день (що еквівалентно 18,6-149,2 мг хлориту/кг/день), спостерігалось по одному випадку смерті, пов'язаної з експозицією, у кожній статі [10]. Смерть сталася в групі, яка отримувала 200 мг/кг/день, на 2-й та 3-й дні експозиції. У групах, які отримували дози хлориту <56 мг/кг/день, летальності, пов'язаної з впливом, не спостерігалось. У 13-тижневому основному дослідженні, проведеному цими дослідниками, смертність, пов'язана з впливом, була відзначена між 10-м та 13-м тижнями експозиції у 4/30 щурів (3 самці та 1 самка), які отримували хлорит натрію через зонд у дозі 80 мг/кг/день. При дозах хлориту 18,6 мг/кг/день смертності, пов'язаної з лікуванням, не спостерігалось. Смерть спостерігалася у всіх чотирьох самок щурів, яким вводили хлорит натрію через зонд у дозі 200 мг/кг/день (еквівалентно 150 мг

хлориту/кг/день) на 8-10 день вагітності [11].

Нааг [12] піддавав групи шурів впливу діоксиду хлору з питної води протягом 2 років у концентраціях, що призводили до розрахункових доз 0,07, 0,13, 0,7, 1,3 або 13 мг/кг/день. Результати не виявили жодних суттєвих відмінностей у смертності між контрольною групою та групами, що отримували діоксид хлору, аж до найвищого протестованого рівня впливу. Виживання суттєво не знижувалося у групах шурів, які піддавалися впливу хлориту (у формі хлориту натрію) з питної води протягом 2 років у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту до 81 мг/кг/день [12]). В іншому дослідженні хронічної дії [13] виживання шурів, яким давали хлорит натрію з питною водою в концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту до 32,1 мг/кг/день у самців та 40,9 мг/кг/день у самок, не зазнало негативного впливу. Це дослідження було припинено після 85 тижнів лікування через поширену інфекцію вірусом Сендай як у дослідних групах, так і в контрольній групі. Вплив хлориту натрію на мишей протягом 85 тижнів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту до 90 мг/кг/день, не мав негативного впливу на виживання. Однак у контрольних самців спостерігалось помітне зниження виживання після 30 тижнів впливу, що пояснювалося жорстокими бійками [13].

4.2 Системні ефекти

Не було знайдено жодних звітів, у яких серцево-судинні, опорно-рухові, шкірні, очні або метаболічні ефекти були пов'язані з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей або тварин.

4.2.1 Респіраторні ефекти

Доступна надзвичайно обмежена інформація щодо респіраторних ефектів у людей після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту. Респіраторний дистрес був діагностований у пацієнта, який проковтнув 10 г хлориту натрію, розчиненого у 100 мл води [14]. Однак респіраторний дистрес, ймовірно, був вторинним по відношенню до інших ефектів, таких як тяжка метгемоглобінемія. У здорових дорослих чоловіків, які приймали діоксид хлору або хлорит кожні 3 дні (протягом 16 днів) у зростаючих дозах 0,1, 1, 5, 10, 18 та 24 мг/день або 0,01, 0,1, 0,5, 1,0, 1,8 та 2,4 мг/день відповідно, не спостерігалось жодного побічного впливу на частоту дихання [15]. Припускаючи середню масу тіла 70 кг, індивідуальні дози становили приблизно 0,0014, 0,014, 0,070, 0,140, 0,26 та 0,34 мг/кг/день відповідно для діоксиду хлору та в 10 разів нижчі для відповідних доз хлориту. У інших здорових дорослих чоловіків, які щодня вживали діоксид хлору або хлорит у кількості 2,5 мг (0,04 мг/кг/день) протягом 12 тижнів, не спостерігалось жодного негативного впливу на частоту дихання [15].

Інформація щодо респіраторних ефектів у тварин, які отримували їх перорально, обмежується повідомленням про значно підвищену частоту уражень носа (гіперплазія келихоподібних клітин та запалення носових раковин) після 90 днів впливу діоксиду хлору в питній воді в концентраціях, що призводили до розрахункових доз до 2 мг/кг/день у самців та 8 мг/кг/день у самок [9]. Ці назальні ефекти, ймовірно, були спричинені вдиханням парів діоксиду хлору, що виділяються з води, а не системним респіраторним ефектом після перорального впливу.

4.2.2 Шлунково-кишкові ефекти

Інформація щодо людей обмежується одним повідомленням про спазми в животі, нудоту та блювоту протягом кількох хвилин після того, як 25-річний китайський чоловік вжив 10 г хлориту натрію, розчиненого у 100 мл води, очевидно, в спробі самогубства [14].

Інформація щодо шлунково-кишкових ефектів у тварин після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту також обмежена. Bercz et al. [16] повідомляли про еритему та виразки слизової оболонки рота у дорослих африканських зелених мавп, які зазнали впливу діоксиду хлору з питної води протягом від 30 до 60 днів у концентрації, що призводила до дози приблизно 9 мг/кг/день. У групах щурів, яким вводили хлорит натрію через зонд у дозах 25 або 80 мг/кг/день (еквівалентно 19 або 60 мг хлориту/кг/день відповідно) протягом 13 тижнів, спостерігалось дозозалежне збільшення вираженості слиновиділення та гістопатологічних змін у шлунку (включаючи гіперплазію плоскоклітинного епітелію, гіперкератоз, виразку, хронічне запалення та набряк); ці ефекти не спостерігалися при дозі 7,4 мг хлориту/кг/день [10].

4.2.3 Гематологічні ефекти

Глибоку метгемоглобінемію було діагностовано у 25-річного китайського чоловіка після того, як він вжив 10 г хлориту натрію, розчиненого у 100 мл води, в очевидній спробі самогубства [14]. Інші гематологічні ефекти, включаючи подальше внутрішньосудинне згортання крові, ймовірно, були вторинними по відношенню до метгемоглобінемії, яка зберігалася, незважаючи на лікування. Не було виявлено жодних ознак змінених гематологічних параметрів у дорослих чоловіків, які споживали діоксид хлору у водному розчині, що призвело

до одноразової дози приблизно 0,34 мг/кг діоксиду хлору [15], або в інших дорослих чоловіків, які споживали приблизно 0,04 мг/кг/день протягом 12 тижнів [15, 17]. Ті ж дослідники протестували хлорит на побічні ефекти у здорових дорослих чоловіків і не виявили жодних ознак гематологічних ефектів після того, як кожен суб'єкт спожив загальною 1000 мл розчину, що містить 2,4 мг/л хлориту (приблизно 0,068 мг/кг) у два прийоми (з інтервалом 4 години), або в інших здорових чоловіків з нормальним станом здоров'я або дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД), які споживали приблизно 0,04 мг/кг/день протягом 12 тижнів [15, 17, 18]. Жодних гематологічних ефектів, викликаних діоксидом хлору або хлоритом, не спостерігалось у мешканців містечка, які протягом 12 тижнів зазнавали впливу діоксиду хлору в питній воді при щотижневих вимірюваних концентраціях від 0,25 до 1,11 мг/л (діоксид хлору) або від 3,19 до 6,96 мг/л (хлорит) [2].

Деякі дослідження на тваринах містять повідомлення про гематологічні ефекти після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту. Abdel-Rahman et al. [19, 20] піддавали групи самців щурів впливу діоксиду хлору в питній воді 20 годин на день протягом 11 або 12 місяців у концентраціях, що призводили до розрахункових доз 0,1, 1, 10 та 100 мг/кг/день. Abdel-Rahman et al. [19] зазначили, що у щурів, що зазнали впливу препарату, порівняно з контрольною групою, кілька гематологічних параметрів були значно змінені, зокрема: зниження осмотичної резистентності в групах 10 та 100 мг/кг/день після 2, 4, 7 або 9 місяців впливу, а також у групі 1 мг/кг/день після 9 місяців впливу; зниження кількості еритроцитів у групах 0,1 мг/кг/день та 100 мг/кг/день після 9 місяців впливу, але не після 7 місяців; зниження рівня гематокриту та гемоглобіну в усіх групах через 9 місяців, яке не

демонструвало чіткої залежності доза-відповідь; підвищення рівня гематокриту в групах 10 та 100 мг/кг/день через 7 місяців; та підвищення середньої концентрації корпускулярного гемоглобіну в групах 10 та 100 мг/кг/день після 9 місяців. Автори дослідження припустили, що зниження осмотичної резистентності могло бути пов'язане з дисульфідним зв'язком між гемоглобіном та клітинною мембраною в результаті оксидативного стресу.

Cougi та Abdel-Rahman [20] виявили значне підвищення рівня глутатіонредуктази в крові щурів груп, які отримували дозу 1, 10 та 100 мг/кг/день, після 6 місяців впливу. Через 12 місяців впливу рівні глутатіонредуктази в крові у всіх групах впливу були подібними до контрольних, але рівні глутатіонпероксидази в крові значно підвищилися при дозах 10 та 100 мг/кг/день. Рівень каталази в крові підвищився в групі 100 мг/кг/день після 6 та 12 місяців впливу та знизився в групах 0,1 та 1 мг/кг/день після 6 місяців впливу. Результати Cougi та Abdel-Rahman [20] загалом вказують на те, що діоксид хлору та хлорит можуть викликати підвищення активності глутатіоноксидази в крові та, як наслідок, зниження рівня глутатіону в крові, що узгоджується із захисною роллю глутатіону проти окисного пошкодження клітин.

Abdel-Rahman et al. [19, 20] також піддавали самців щурів впливу хлориту натрію з питною водою протягом 20 годин на день протягом до 1 року в концентраціях, що призводили до розрахункових доз 1 або 10 мг/кг/день. Обидва рівні доз призвели до підвищення середньої концентрації корпускулярного гемоглобіну (після 7, але не 9 місяців) та зниження осмотичної резистентності після 7-9 місяців. Рівень глутатіону в еритроцитах значно знижувався при дозах 0,1 мг/кг/день до кінця 1-річного періоду впливу. Не спостерігалося жодних послідовних

змін, пов'язаних з впливом, у кількості еритроцитів, гематокриті або рівні гемоглобіну.

Harrington et al. [10] вводили хлорит натрію щурам через зонд протягом 13 тижнів, що призводило до доз хлориту 7,4, 19 або 60 мг/кг/день. Порівняно з контрольною групою, значні гематологічні ефекти, пов'язані з впливом, включали зниження рівня гематокриту та гемоглобіну (самці, які отримували високі дози), підвищення рівня метгемоглобіну та нейтрофілів (самці, які отримували середні та високі дози), зниження кількості лімфоцитів (самці, які отримували середні дози), зниження середньої кількості еритроцитів (самці та самки, які отримували високі дози), морфологічні зміни еритроцитів (самці та самки, які отримували високі дози) та збільшення ваги селезінки (самці, які отримували високі дози, та самки, які отримували середні та високі дози). У самок, які отримували високі дози, спостерігалось незрозуміле зниження рівня метгемоглобіну.

У групах самців та самок щурів, яким протягом 90 днів давали діоксид хлору в питній воді в концентраціях, що призводили до доз 12 та 15 мг/кг/день для самців та самок відповідно, не спостерігалось жодних послідовних змін гематологічних параметрів (загальна та диференціальна кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, гематокрит, середній об'єм корпускулярного еритроцита). У дорослих африканських зелених мавп, яким давали діоксид хлору в питній воді протягом 60 днів у зростаючих концентраціях, що призвело до розрахункових доз до 9 мг/кг/день, не спостерігалось суттєвих змін гематологічних параметрів [16]. Bercz et al. [16] пізніше піддали цих самих мавп впливу хлориту натрію в питній воді у зростаючих концентраціях, що призвело до розрахункових доз хлориту до 58,4 мг/кг/день. Статистично значущі дозозалежні гематологічні зміни у цих мавп включали зниження рівня

еритроцитів та клітинних індексів, зниження рівня гемоглобіну та незначне підвищення рівня ретикулоцитів та метгемоглобіну. Однак дані не були представлені таким чином, щоб дозволити визначити порогові дози для цих ефектів.

Moore та Calabrese [21] не виявили суттєвих змін гематологічних параметрів у групах мишей, які зазнали впливу діоксиду хлору в питній воді протягом 30 днів у концентрації, що призвела до розрахункової дози 25 мг/кг/день. Однак, під час аналогічного дослідження гематотоксичності хлориту, Moore та Calabrese [21] виявили значне збільшення середнього об'єму корпускулярів та осмотичної резистентності при рівні дози 19 мг/кг/день.

Heffernan et al. [22] спостерігали значну метгемоглобінемію протягом 1-2 годин у котів, яким вводили хлорит в одноразових дозах 20 або 64 мг/кг. Ці ж дослідники не виявили ознак метгемоглобінемії у шурів, які зазнавали впливу хлориту натрію в питній воді протягом 30-90 днів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту до 50 мг/кг/день. Дози >10 мг/кг/день призводили до легкої анемії через 30 днів, але цей стан, здається, покращувався через 60 та 90 днів.

4.2.4 Вплив на печінку

У дорослих чоловіків, які споживали діоксид хлору у водному розчині, що призводило до дози приблизно 0,34 мг/кг, не спостерігалось жодних ознак побічного впливу на печінку (оцінених за допомогою аналізів сироватки крові) [15], або у інших дорослих чоловіків, які споживали приблизно 0,04 мг/кг/день протягом 12 тижнів [17]. Ті самі дослідники вводили хлорит здоровим дорослим чоловікам і не виявили жодних ознак побічного впливу на печінку

після того, як кожен суб'єкт вжив загалом 1000 мл розчину, що містив 2,4 мг/л хлориту (приблизно 0,068 мг/кг) у два прийоми (з інтервалом 4 години), або в інших здорових чоловіків з нормальною фізичною активністю або дефіцитом ГбФД, які споживали приблизно 0,04 мг/кг/день протягом 12 тижнів [17, 18]. У мешканців містечка, які протягом 12 тижнів зазнавали впливу діоксиду хлору або хлориту, не спостерігалось жодних ознак зміненої функції печінки, викликаних діоксидом хлору або хлоритом [2].

Інформація щодо впливу на печінку тварин після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту обмежена. Daniel et al. [9] піддавали самців та самок щурів впливу діоксиду хлору в питній воді протягом 90 днів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз 1,9, 3,6, 6,2 або 11,5 мг/кг/день для самців та 2,4, 4,6, 8,2 або 14,9 мг/кг/день для самок. Значно знижена середня абсолютна вага печінки спостерігалася у самців при дозах >3,6 мг/кг/день та у самок у групі дози 8,2 мг/кг/день. Однак, ці групи також демонстрували зниження споживання води. Moore та Calabrese [21] виявили значне збільшення активності GбPD у мишей, які отримували хлорит натрію з питною водою протягом 30 днів у концентрації, що призводила до дози хлориту 19 мг/кг/день.

4.2.5 Вплив на нирки

У мешканців містечка, які протягом 12 тижнів отримували діоксид хлору з питної води в щотижневих вимірюваних концентраціях від 0,25 до 1,11 мг/л (діоксид хлору) або від 3,19 до 6,96 мг/л (хлорит), не спостерігалось жодних ознак зміненої функції нирок, викликаних діоксидом хлору або хлоритом [2].

Гостра ниркова недостатність розвинулася у 25-річного китайського чоловіка через кілька днів після того,

як він вжив 10 г хлориту натрію, розчиненого у 100 мл води, під час очевидної спроби самогубства [14], але цей ефект виник після попередніх ознак глибокої метгемоглобінемії та респіраторного дистресу.

Інформація щодо впливу на нирки у тварин обмежена. Moore та Calabrese [21] не виявили жодних доказів впливу на нирки у мишей, які зазнавали впливу хлориту натрію в питній воді протягом 180 днів у концентрації, що призводила до розрахункової дози хлориту 25 мг/кг/день. Naag [12] повідомив про патологічні ефекти, пов'язані з впливом (розтягнення клубочкової капсули та поява блідо-рожевого забарвлення в ниркових канальцях) у нирках щурів, які зазнавали впливу хлориту в питній воді протягом 2 років у концентраціях, що призводили до розрахункових доз 7 або 13 мг/кг/день. Збільшення відносної ваги нирок, за відсутності гістопатологічних ефектів, спостерігалось у щурів, яким вводили хлорит натрію в дозах 80 мг/кг/день (еквівалентно 60 мг хлориту/кг/день) через зонд протягом 13 тижнів [10].

4.2.6 Ендокринні ефекти

Не було знайдено жодних повідомлень, у яких ендокринні ефекти могли б бути пов'язані з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей.

Інформація з досліджень на тваринах обмежується повідомленнями про значне зниження рівня гормону щитовидної залози Т4 у сироватці крові у африканських зелених мавп, які споживали приблизно 9 мг діоксиду хлору/кг/день з питної води протягом 6 тижнів або приблизно 58,4 мг хлориту/кг/день протягом 8 тижнів [16], та одним повідомленням про значне збільшення ваги надниркових залоз у самок щурів, яким вводили хлорит натрію через зонд у дозах >25 мг/кг/день (>19 мг

хлориту/кг/день) протягом 13 тижнів [19].

4.2.7 Вплив на масу тіла

Не було знайдено жодних повідомлень, у яких вплив на масу тіла міг би бути пов'язаний з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей.

Abdel-Rahman et al. [19] повідомили про значне зниження приросту маси тіла (до 18% нижче, ніж у контрольній групі) у самців щурів, яких протягом 11 місяців отримували діоксид хлору з питної води в концентраціях, що призводили до розрахункових доз від 0,12 до 120 мг/кг/день. Ті ж автори повідомили про подібне, але менш виражене зниження приросту маси тіла у щурів, які отримували хлорит натрію в концентраціях, що призводили до доз хлориту приблизно 1,2 та 12 мг/кг/день. Хоча цей ефект проявлявся раніше при найвищій концентрації, середня кінцева маса тіла після 11 місяців впливу була нижчою у щурів, які отримували низькі дози, ніж у щурів, які отримували високі дози. Крім того, автори не надали інформації щодо споживання води та їжі.

Kurokawa et al. [13] повідомили про незначне зниження приросту маси тіла (<10% нижче, ніж у контрольній групі) у самців та самок щурів, яких піддавали впливу хлориту натрію з питною водою протягом 85 тижнів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту 13,5 та 24 мг/кг/день у самців та 21 та 31 мг/кг/день у самок.

Harrington et al. [10] не виявили суттєвого негативного впливу на масу тіла у щурів, яким вводили до 60 мг хлориту/кг/день (через зонд) протягом 13 тижнів. У самців щурів, яким вводили діоксид хлору в дозах 2,5, 5 або 10 мг/кг/день через зонд протягом 56 днів до спарювання та ще 10 днів під час спарювання, або у самок

щурів, яким вводили ті ж дози протягом 14 днів до спарювання та протягом спарювання, вагітності та лактації, не спостерігалось жодного впливу на масу тіла (23). Не спостерігалось жодного значного несприятливого впливу на масу тіла у мишей, яким давали хлорит натрію з питною водою протягом 180 днів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту до 25 мг/кг/день [21]), або у інших мишей, які зазнали впливу хлориту натрію протягом 80 тижнів у концентрації, що призводила до розрахункової дози хлориту 90 мг/кг/день [13].

4.2.8 Імунологічні та лімфоретикулярні ефекти

Не було знайдено жодних повідомлень про те, що імунологічні або лімфоретикулярні ефекти можуть бути пов'язані з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей.

Дані щодо тварин обмежуються звітами про змінену вагу тимуса та селезінки, пов'язану з впливом. Daniel et al. [9] спостерігали зниження ваги селезінки у самок, але не у самців, щурів, які зазнавали впливу діоксиду хлору з питної води протягом 90 днів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз від 2 до 15 мг/кг/день, але основа цього ефекту не обговорювалася. Harrington et al. [10] виявили значне збільшення ваги селезінки у самців щурів, яким вводили хлорит натрію через зонд у дозі 80 мг/кг/день (60 мг хлориту/кг/день) протягом 13 тижнів, та у самок щурів, яких аналогічно вводили 10 або 60 мг хлориту/кг/день. У цьому дослідженні збільшення ваги селезінки було пов'язане з морфологічними змінами еритроцитів. Значно нижча вага селезінки та тимуса спостерігалася у щурів F1 та F2, які зазнавали впливу хлориту натрію через своїх матерів під час вагітності та лактації, а також через питну воду після відлучення [1].

4.2.9 Неврологічні ефекти

Не було знайдено жодних повідомлень, у яких неврологічні ефекти могли б бути пов'язані з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей або тварин.

4.2.10 Репродуктивні ефекти

Не було знайдено жодних повідомлень, у яких репродуктивні ефекти могли б бути пов'язані з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей.

Існує недостатньо доказів репродуктивних ефектів у тварин після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту. Незначні, але суттєві зміни морфології та рухливості сперматозоїдів спостерігалися у самців щурів, які зазнавали впливу хлориту натрію в питній воді протягом 66-76 днів у концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту 9 та 37 мг/кг/день. Не спостерігалось жодних дозозалежних змін у показниках фертильності або репродуктивних тканинах (як при макроскопічному, так і при гістопатологічному дослідженні), а також не спостерігалось жодних побічних ефектів при рівні дози хлориту 0,9 мг/кг/день [24, 25].

Спостерігалось значне зниження синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у яєчках у самців щурів, яким давали діоксид хлору або хлорит (у вигляді натрієвої солі) у питній воді протягом 3 місяців у концентраціях, що призводили до розрахункових доз діоксиду хлору та хлориту >1,3 та 0,13 мг/кг/день відповідно [19], та у інших самців щурів, яких протягом 3 тижнів піддавали впливу концентрації, що призводила до дози діоксиду хлору 13 мг/кг/день або дози хлориту 1,3

мг/кг/день [26]. У неекспонованих самок, яких парували з самцями, які отримували з питною водою діоксид хлору в дозі 13 мг/кг/день, спостерігалось пов'язане з впливом зменшення кількості сперматозоїдів [26]. У мишей, яким давали діоксид хлору або хлорит у дозах до 16 та 40 мг/кг/день відповідно, протягом 5 днів, а потім 3 тижні без впливу перед тестуванням, не спостерігалось значного збільшення аномальної морфології головок сперматозоїдів [27]. Carlton et al. [23] не виявили значного впливу на рівень фертильності або параметри сперми у щурів після введення діоксиду хлору в дозах до 10 мг/кг/день через зонд протягом 56 днів до спарювання та протягом 10-денного періоду спарювання (самці) та 14 днів до спарювання та протягом спарювання, вагітності та лактації (самки).

4.2.11 Вплив на розвиток

Інформація щодо впливу на розвиток людини після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту обмежена.

Tuthill et al. [28] ретроспективно порівняли дані про захворюваність та смертність немовлят для громади, яка використовувала діоксид хлору як дезінфікуючий засіб для питної води, з даними сусідньої громади, яка використовувала традиційні методи хлорування питної води. Вплив води, обробленої діоксидом хлору, не мав негативного впливу на фетальну або перинатальну смертність, вагу при народженні, максимальну втрату ваги, втрату ваги через 6 днів, співвідношення статей або стан при народженні. Автори повідомили про значно більшу частку передчасних пологів у громаді, яка використовувала діоксид хлору, за оцінкою лікарів. Однак інші показники передчасних пологів, такі як вага при народженні та

гестаційний вік, не підтвердили результати, засновані на оцінці лікарів. Немовлята з громади, яка використовувала діоксид хлору, демонстрували статистично значно більшу максимальну втрату ваги після народження та менший приріст ваги за 6 днів, хоча ці ефекти, здається, частково пов'язані зі способом годування, який практикувала мати.

Kanitz et al. [29] спостерігали за 548 пологами в лікарні Галлієра, Генуя, Італія, та 128 пологами в лікарні К'яварі, К'яварі, Італія, протягом 1988-1989 років. Дані про вагу немовлят при народженні, довжину тіла, окружність черепа та неонатальну жовтяницю, а також про вік матері, куріння, споживання алкоголю, освіту та передчасні пологи були зібрані з лікарняних записів. Жінки в Генуї отримували фільтровану воду, дезінфіковану діоксидом хлору, гіпохлоритом натрію або обома; рівень тригалометанів коливався від 8 до 16 мкг/л у воді, обробленій гіпохлоритом натрію, та від 1 до 3 мкг/л у воді, дезінфікованій діоксидом хлору. Рівень діоксиду хлору у воді одразу після обробки становив $<0,3$ мг/л, тоді як залишок хлору становив $<0,4$ мг/л. Жінки, що проживали у К'яварі, використовували воду, що відкачувалася зі свердловин, без будь-якої дезінфекції, і служили групою порівняння (контрольною групою). Відношення шансів (ВШ) для соматичних параметрів визначали шляхом порівняння груп, що зазнали впливу діоксиду хлору, гіпохлориту натрію або обох груп, з контрольною групою та скоригували за рівнем освіти матері, доходом, віком матері, споживанням алкоголю та курінням, а також за статтю дитини. Неонатальна жовтяниця траплялася частіше (ВШ=1,7; 95% довірчий інтервал [ДІ]=1,1-3,1) у немовлят, матері яких проживали в районі, де поверхневі води дезінфікувалися діоксидом хлору, порівняно з немовлятами, матері яких використовували недезінфіковану колодязну воду. Немовлята, народжені

матерями, які проживали в районах, де поверхневі води дезінфікувалися, мали меншу окружність черепа (<35 см) (ВШ=2,2, 95% ДІ=1,4-3,9 для діоксиду хлору; ВШ=3,5, 95% ДІ=2,1-8,5 для гіпохлориту натрію порівняно з необробленою колодязною водою; ВШ=2,4, 95% ДІ=1,6-5,3 для обох груп) порівняно з необробленою колодязною водою. Крім того, ці немовлята мали меншу довжину тіла (<49,5 см) (ВШ=2,0, 95% ДІ=1,2-3,3 для діоксиду хлору порівняно з необробленою колодязною водою; ВШ=2,3, 95% ДІ=1,3-4,2 для гіпохлориту натрію порівняно з необробленою колодязною водою). Повідомлялося про підвищення ризику низької ваги при народженні (<2500 г) серед матерів, які проживали у районах, де використовувалася вода, знезаражена діоксидом хлору, але ці зв'язки не були статистично значущими. Невелике, але статистично не значуще підвищення ризику було виявлено серед матерів, які проживали у районі, де використовується діоксид хлору. Автори дослідження дійшли висновку, що немовлята жінок, які вживали питну воду, оброблену сполуками хлору, під час вагітності, мали вищий ризик розвитку неонатальної жовтяниці, окружності черепа <35 см та довжини тіла <49,5 см.

Інтерпретація результатів Kanitz et al. [29] обмежена через відсутність врахування впливу на результат потенційних змінних, таких як відсутність інформації про кількісний вплив, вплив інших хімічних речовин у воді та харчові звички жінок. Крім того, базові значення співвідношення статей у немовлят та відсотка народжень з низькою вагою для групи порівняння відрізняються від значень, представлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я для Італії. Наприклад, співвідношення статей (живонароджені хлопчики/жінки x100), що використовувалося в дослідженні для групи порівняння, становило 86, але найновіші дані (1996; як цитовано у

ВООЗ, 2002) для Італії вказують на значення співвідношення статей 106. Хоча відсоток народжень з низькою вагою в контрольній групі для дослідження Kanitz et al. [29] становив 0,8%, відсоток народжень з низькою вагою (<2500 г) в Італії за 1994 рік становив 6%. Якість неочищеної колодязної води невідома (тобто, чи містила вона якісь хімічні чи біологічні забруднювачі).

Källén and Robert [30] не виявили жодного негативного впливу на вроджені вади розвитку, дитячий рак, дитячу смертність, низький бал за шкалою Апгар, неонатальну жовтяницю або неонатальний гіпотиреоз серед немовлят та дітей, які проживали в районах, де питна вода дезінфікувалася діоксидом хлору, порівняно з контрольною групою, яка проживала в районах, де хлорування питної води не практикувалося. Це дослідження обмежене, оскільки рівні продуктів хлорування та побічних продуктів у питній воді не контролювалися.

Існують численні дослідження на тваринах, в яких оцінювалися кінцеві точки розвитку після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту. У деяких дослідженнях згадувалися такі ефекти, як зменшення маси мозку, кількості клітин мозку, дослідницької поведінки, рухової активності та рівня тироксину в сироватці крові у щуриків, матері яких зазнавали впливу діоксиду хлору до спарювання, під час вагітності та лактації, а також у інших щуриків, які зазнавали безпосереднього впливу через пероральний зонд лише під час постнатального розвитку. Такі ефекти, як зниження рівня тироксину в сироватці крові, маси тіла та росту, дослідницької поведінки та амплітуди слухової реакції переляку, були зареєстровані у щуриків, матері яких зазнавали впливу хлориту до спарювання, під час вагітності та лактації.

4.2.11.1 Діоксид хлору

Mobley et al. [31] вводили питну воду з діоксидом хлору самицям щурів протягом 10 днів до спарювання з самцями, які не отримували впливу, а також під час вагітності та лактації (до 35-42 днів після зачаття) у концентрації, яка призводила до розрахункової дози 13 мг/кг/день. Не спостерігалось жодних пов'язаних з впливом ефектів щодо розміру посліду при народженні, збільшення ваги щуренят або дня відкриття очей. Вага посліду при народженні була значно нижчою (5%), ніж у контрольної групи. У віці від 36 до 39 днів після зачаття дослідницька активність була значно знижена порівняно з контрольною групою, але не на 40-й день. На 37-й та 38-й дні після зачаття не спостерігалось жодних значних пов'язаних з впливом ефектів щодо рівнів Т3 або Т4 у сироватці крові у самців щурів (рівень гормонів щитовидної залози в сироватці крові у самок щуренят не перевірявся), але поглинання Т3 значно зменшилося. До 42-го дня після зачаття поглинання Т3 у щурів-самців, які отримували вплив, більше не суттєво відрізнялося від контрольної групи. Автори припустили, що знижене поглинання Т3 може бути причиною затримки дослідницької активності.

Orme et al. [32] піддавали щурячих маток впливу діоксиду хлору з питної води протягом 2 тижнів до спарювання та протягом усього періоду вагітності та лактації в концентраціях, що призводило до розрахункових доз 0,26, 2,6 або 13 мг/кг/день. Не встановлено суттєвого впливу на масу тіла матері. Не спостерігалось суттєвих наслідків, пов'язаних з впливом, щодо маси тіла щурят або віку відкриття очей. У щурят, які приймали 13 мг/кг/день, спостерігалися стабільні, але не суттєво нижчі рівні активності порівняно з контрольною групою на 15-20 день

після пологів. При дозі 13 мг/кг/день у щурят також спостерігалось значно знижений рівень Т4 у сироватці крові та підвищений рівень Т3 порівняно з контрольною групою при тестуванні на 21 день після пологів. Було відзначено значну кореляцію між рівнями Т4 та руховою активністю. У тому ж звіті щурят інтактних самок вводили діоксид хлору через зонд у дозі 14 мг/кг/день у період з 5 по 20 день після народження. Порівняно з контрольною групою, дослідні щурята демонстрували меншу масу тіла на 14 та 21 день (на 17 та 33% відповідно), нижчий рівень активності на 18 та 19 день (але не на 15-17 та 20 день) та нижчий рівень Т4 у сироватці крові на 21 день після пологів. Термін відкриття очей та рівень Т3 у сироватці крові суттєво не відрізнялися від контрольної групи. Було відзначено значну кореляцію між рівнями Т4 та руховою активністю.

Taylor та Pfohl [33] не виявили значного впливу на масу тіла щурів-самців, матері яких зазнавали впливу діоксиду хлору з питної води протягом 14 днів до спарювання та протягом усього періоду вагітності та лактації в концентрації, що призводила до орієнтовної дози 13 мг/кг/день. Щурята-самки не оцінювалися в цьому дослідженні. Порівняно з контрольною групою дослідні щури демонстрували постійно (але не суттєво) нижчий рівень активності (оцінений у віці 10-20 днів), значно знизили масу всього мозку (головним чином через зменшення маси мозочка) та загальний вміст ДНК мозочка (через зменшення загальної кількості клітин) у 21-денних щурят, а також знизили дослідницьку активність у віці 60 днів. Інші щури зазнавали впливу діоксиду хлору лише протягом 5-20 днів після народження в добовій дозі 14 мг/кг через зонд. У 21-денному віці у цих щурят спостерігалось значне зниження маси тіла, абсолютної та відносної ваги всього мозку та переднього мозку, а також

вмісту ДНК переднього мозку та загальної кількості клітин порівняно з контрольною групою. Зниження вмісту ДНК та загальної кількості клітин спостерігалось в мозочку та передньому мозку під час тестування у 11-денному віці.

Toth et al. [34] вводили діоксид хлору самцям та самкам щурят у добовій дозі 14 мг/кг через зонд у постнатальні дні з 1 по 20 день. Обстеження проводили на відібраних щурятах у віці 11, 21 та 35 днів, а результати порівнювали з контрольними щурятами. Значно нижча (на 5-7%) маса тіла та зменшене співвідношення вмісту переднього мозку до ваги мозочка відзначалися під час усіх трьох обстежень. Значно нижча вага переднього мозку спостерігалася на 21 та 35 дні, разом із супутнім зниженням вмісту білка (21 та 35 дні) та зниженням вмісту ДНК (35 день). Рівні T3 та T4 у сироватці крові не зазнали впливу обробки діоксидом хлору. Незначне, але статистично значуще зниження вільного T4 було зареєстровано на 21-й день, але токсикологічне значення незрозуміле.

Suh et al. [26] вводили діоксид хлору в питну воду самкам щурів протягом 2,5 місяців до спарювання з самцями, які не зазнали впливу, та протягом 1-20 днів вагітності в рівнях, що призводили до розрахункових доз 0,13, 1,3 або 13 мг/кг/день. Єдиним зареєстрованим ефектом для матері було незначне (але не суттєве) зниження приросту маси тіла матері у самок, які отримували 1,3 та 13 мг/кг/день, порівняно з контрольною групою. Вплив на плід включав значну тенденцію до зменшення кількості плодів на послід та кількості живих плодів на самку, а також значне збільшення загальної ваги плодів та ваги плодів чоловічої статі в групі, яка отримувала 13 мг/кг/день, порівняно з контрольною групою. Жодного суттєвого впливу на довжину тім'я-крестець або аномалії скелета не спостерігалось.

Carlton et al. [23] вводили щурам діоксид хлору в дозах 2,5, 5 або 10 мг/кг через зонд протягом 56 днів до спарювання та протягом 10 днів спарювання (самці) та 14 днів до спарювання та протягом спарювання, вагітності та лактації (самки). Порівняно з контрольною групою, щуренята в групах впливу не демонстрували суттєвих відмінностей у смертності до відлучення, середньому розмірі посліду або середній масі тіла. Значно нижча абсолютна вага піхви та співвідношення ваги піхви до ваги тіла спостерігалися у самок F₁ групи впливу 10 мг/кг/день; у самців F₁ не спостерігалося суттєвих змін у вазі репродуктивних органів.

4.2.11.2 Хлорит

Gill et al. [1] провели 2-поколіннєве дослідження для вивчення репродуктивних, розвивальних, неврологічних та гематологічних кінцевих точок у щурів, які зазнали впливу хлориту натрію. Самці та самиці щурів (F₀) отримували хлорит натрію з питною водою в концентраціях, що призводило до розрахункових доз хлориту 3, 5,7 або 21 мг/кг/день для самців та 3,9, 7,6 та 29 мг/кг/день для самок. Період лікування тривав 10 тижнів до спарювання та під час спарювання, після чого самців умертвляли; вплив на самок продовжувався протягом усієї вагітності та лактації. Концентрації хлориту натрію коригувалися під час лактації для підтримки постійного споживання в період підвищеного споживання води. Дитинчата покоління F₁ продовжували отримувати той самий режим лікування, що й їхні батьки (доза хлориту 2,9, 6 або 23 мг/кг/день та 3,9, 8 або 29 мг/кг/день для самців та самок F₁ відповідно). Парування розпочалося приблизно у 14-тижневому віці для отримання щурів F_{2a}, яких підтримували до відлучення на 21-й день після народження. Через зменшення кількості

послідів у поколінні F1-F2a із середньою дозою, тварин F1 повторно парували після відлучення щурів F2a для отримання покоління F2b. Значні зміни, пов'язані з лікуванням високими дозами, включали зниження абсолютної та відносної маси печінки у самців та самок F1, зниження виживання дитинчат (збільшення кількості дитинчат, знайдених мертвими та/або убитих передчасно під час лактації) та зниження маси тіла при народженні та протягом лактації у щурів F1 та F2, зниження маси тимуса та селезінки в обох поколіннях, зниження абсолютної маси мозку у самців F1 та самок F2, затримку статевого розвитку у самців F1 та F2 (відділення препуціальної кістки) та самок (відкриття піхви), а також зниження параметрів еритроцитів та кількості лейкоцитів у щурів F1. У групах із середньою дозою спостерігалось зниження абсолютної та відносної маси печінки у самців F1. Крім того, у групах із середньою та високою дозами було відзначено значне зниження максимальної реакції на слуховий подразник переляку на 24-й день після народження, але не на 60-й день після народження. NOAEL 2,9 мг/кг/день, визначений у цьому дослідженні, слугував основою для визначення середньотривалого перорального MRL для хлориту. Рівень впливу хлориту становив 5,7 мг/кг/день для зниження амплітуди реакції слухового переляку та гематотоксичності на 24-й день після народження.

Moblely et al. [31] піддавали впливу хлориту самок щурів у питній воді протягом 10 днів до спарювання з самцями, які не піддавалися впливу хлориту, а також під час вагітності та лактації до 42-53 днів після народження в концентраціях, що призводили до розрахункових доз хлориту 2,6 або 5,2 мг/кг/день. Вплив хлориту не вплинув негативно на розмір посліду або збільшення ваги щурів. Значне, послідовне зниження дослідницької активності

спостерігалось в групі, яка отримувала 5,2 мг/кг/день, на 36-39 дні після народження, але не на 39-41 дні. У групі, яка отримувала 2,6 мг/кг/день, спостерігалось значне зниження активності на 36-й та 37-й дні, але не на 38-40-й дні. У щурів-самців не спостерігалось суттєвих змін рівнів Т3 або Т4 у сироватці крові або рівня вільного Т4 (у щурів-самок не оцінювався рівень гормонів щитовидної залози). День відкриття очей у групах лікування був подібним до контрольної групи.

Carlton et al. [25] піддавали групи з 12 самців щурів впливу хлориту натрію з питною водою протягом 56 днів до спарювання та протягом 10-денного періоду спарювання. Групи з 24 самок щурів також піддавали впливу хлориту натрію протягом 14 днів до спарювання, протягом періоду спарювання, а також протягом вагітності та лактації. Орієнтовні дози хлориту становили 0,09, 0,9 або 9 мг/кг/день для самців та 0,1, 1 або 10 мг/кг/день для самок. Не спостерігалось суттєвих змін у показниках виживання посліду, медіані дня відкриття очей або медіані дня спостереження прохідності піхви. Значне зниження рівнів Т3 та Т4 у сироватці крові послідовно спостерігалось у групах з високими дозами самців та самок F1 на 21 та 40 дні після народження.

Couri et al. [11] піддавали вагітних щурів впливу хлориту натрію з питною водою протягом 8-15 днів гестації в концентраціях, що призвели до розрахункових доз хлориту 70, 440 або 610 мг/кг/день. Посліди народжувалися або в термін, або шляхом кесаревого розтину на 22-й день гестації. Значне зменшення куприково-тім'яної довжини спостерігалось при всіх дозах у послідах, народжених в термін, та в групі, яка отримувала дозу 70 мг/кг/день та народжувалася шляхом кесаревого розтину. Вага плодів не зазнала негативного впливу. Збільшення кількості резорбованих та мертвих

плодів спостерігалось у послідах, народжених шляхом кесаревого розтину, з усіма рівнями впливу; два посліди з п'яти повністю резорбувалися у групі з високими дозами. Постнатальний ріст та частота вад розвитку м'яких тканин і скелета не зазнали негативного впливу.

Suh et al. [26] вводили хлорит у питну воду самицям щурів протягом 2,5 місяців до спарювання з самцями, які не зазнали впливу препарату, та протягом 0–20 днів гестації у концентраціях хлориту, що призводили до орієнтовних доз 0,13 або 1,3 мг/кг/день; самки були вбиті на 20-й день гестації. Не спостерігалось жодних наслідків, пов'язаних з лікуванням, щодо резорбції, мертвих плодів або маси тіла плодів. Куприково-тім'яна довжина була значно вищою у групі з високою дозою порівняно з контрольною групою, але різниця була дуже невеликою і, ймовірно, не є біологічно значущою. Вплив хлориту суттєво не змінив частоту скелетних аномалій.

Moore et al. [21, 35] піддавали вагітних мишей впливу хлориту натрію у питній воді протягом вагітності та лактації в концентрації, що призводила до розрахункової дози хлориту 23 мг/кг/день. Спостерігалось зниження рівня зачаття (кількість самок з вагінальною пробкою/кількість самок, що приносять потомство; 39 проти 56% у контрольній групі); статистичної значущості не повідомлялося. Не спостерігалось суттєвих змін у тривалості вагітності, розмірі посліду, кількості щуренят, що загинули при народженні, або кількості щуренят, що залишилися живими при відлученні. Про негативний вплив на ріст щуренят свідчило значне зниження середньої ваги при відлученні та темпів росту від народження до відлучення.

Harrington et al. [10] вводили кроликам хлорит натрію у питній воді на 7-20 день вагітності в рівнях, що призводили до розрахункових доз хлориту 10, 26 або 40

мг/кг/день. Самок умертвили на 28-й день вагітності. Хоча кількість та середній відсоток основних зовнішніх, вісцеральних та скелетних аномалій збільшилися в групах, які отримували дозу 26 та 40 мг/кг/день (зовнішні/вісцеральні: 6,6 та 2,9% відповідно проти 1,5% у контрольній групі; скелет: 5,4 та 0% відповідно проти 0% у контрольній групі), автори не вважали ці побічні ефекти пов'язаними з впливом. Середня вага плода в групах, які отримували дозу 26 та 40 мг/кг/день, дещо зменшилася (<9% порівняно з контрольною групою). У групах, які отримували дозу 26 та 40 мг/кг/день, частота незначних скелетних аномалій (13,9 та 14,2% для груп 26 та 40 мг/кг/день відповідно проти 7,7% у контрольній групі) та варіантів скелета, пов'язаних з неповним окостенінням кісток плода, була вищою, ніж у контрольній групі. У своєму обговоренні автори стверджують, що ці зміни маси тіла плода та затримка окостеніння вказують на затримку ембріонального росту. Зменшення споживання їжі та води матір'ю, а також збільшення маси тіла можуть бути відповідальними, принаймні частково, за деякі наслідки для плода.

Skowronski et al. [36] вводили мишам та щурам Alcide (рідкий дезінфектант, що складається з хлориту натрію та молочної кислоти, які утворюють діоксид хлору) у дозах 1 та 0,1 мл через зонд відповідно на 6-15 день вагітності. Жодних ознак материнської токсичності не спостерігалось, і не було статистично значущих несприятливих наслідків для плода.

4.3 Рак

Не було знайдено жодних повідомлень про те, що рак може бути пов'язаний з пероральним впливом діоксиду хлору або хлориту на людей.

Kurokawa et al. [13] провели біоаналіз раку на щурах та мишах, яких піддали впливу хлориту натрію з питної води. Щурів піддавали впливу концентрацій, які призводили до розрахункових доз хлориту 13,5 або 24 мг/кг/день у самців та 21 або 31 мг/кг/день у самок. Усі групи щурів заразилися вірусом Сендай, що призвело до передчасного завершення дослідження після 85 тижнів впливу. Мишей протягом 80 тижнів піддавали впливу концентрацій, які призводили до розрахункових доз 45 або 90 мг/кг/день. Миші отримували лише дистильовану воду протягом додаткових 5 тижнів після 80-тижневого періоду лікування. Yokose et al. [37] також опублікували звіт про дані щодо мишей, представлений у Курокаві et al. [13]. Ці два звіти дещо відрізняються інформацією про тривалість впливу та кількістю мишей з пухлинами наприкінці дослідження. Yokose et al. [37] зазначили, що вплив на мишей було припинено на 80 тижні відповідно до рекомендацій Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії щодо досліджень канцерогенності.

У щурів не спостерігалось збільшення кількості пухлин, пов'язаних з хлоритом. У самців мишей спостерігалось значне збільшення кількості пухлин печінки та легень. Частота гіперпластичних вузликів у печінці була значно підвищеною в групах з низькою та високою дозами порівняно з контрольною групою (3/35 [за даними Yokose et al., 37], 14/47 та 11/43 у контрольній, низькій та високій дозах відповідно), а комбінована частота гіперпластичних вузликів печінки та гепатоцелюлярної карциноми була підвищена в групі з низькою дозою (7/35, 22/47 та 17/43 відповідно). Захворюваність на аденому легень (0/35, 2/47 та 5/43 відповідно) та комбінована захворюваність на аденому легень та аденокарциному (0/35, 3/47 та 7/43 відповідно)

були значно підвищені у групі з високими дозами порівняно з контрольною групою. Автори дослідження зазначили, що захворюваність на гіперпластичні вузлики печінки та аденоми легень у тварин, які отримували хлорит натрію, була в межах звичайних показників контрольної групи в їхній лабораторії та в лабораторіях Національної токсикологічної програми. Крім того, висока смертність у контрольних самців через бійки зменшила розмір вибірки, що ускладнило інтерпретацію статистичних порівнянь між контрольними та обробленими тваринами. У самок мишей єдиною значною зміною захворюваності на пухлини була значно нижча захворюваність на злюккісну лімфому/лейкемію у групі з високими дозами (7/47, 5/50 та 1/50 відповідно). Тривалість впливу як у дослідженнях на щурах, так і на мишах була значно меншою, ніж рекомендації щодо довічного впливу для адекватних досліджень канцерогенності.

Використовуючи результати трьох короткострокових досліджень, Miller et al. [38] не виявили жодних доказів канцерогенного потенціалу питної води, знезараженої діоксидом хлору. В ініціаційно-стимулюючому дослідженні воду знезаражували діоксидом хлору, після чого зразки води, що містили залишки діоксиду хлору, концентрували та вводили перорально мишам 3 рази на тиждень протягом 2 тижнів. Потім мишей піддавали впливу 12-тетрадеканілфорбал-13-ацетату (відомого промотора раку) в ацетоні шляхом нанесення на шкіру 3 рази на тиждень протягом 20 тижнів. Не спостерігалось значного збільшення кількості пухлин шкіри або кількості пухлин на тварину порівняно з контрольною групою, яка отримувала розчинник. В дослідженні аденоми легень групи самок мишей штаму А отримували 0,25 мл концентрованих зразків води через зонд 3 рази на тиждень протягом 8 тижнів, а потім 16-тижневий період

спостереження. Кількість тварин з аденомами легень та кількість аденом на тварину суттєво не змінилися порівняно з контрольною групою, яка отримувала розчинник. У третьому дослідженні частково гепатектомізованим щурам одноразово перорально вводили концентровані зразки води, а через тиждень протягом 56 днів – фенобарбітал натрію (відомий промотор раку) у питній воді в концентрації 500 мг/л. Дослідження печінки оброблених щурів не виявило значного збільшення кількості гамма-глутамілтранспептидаз-позитивних вогнищ (показник переднеопластичних змін печінки) в дослідній групі тварин.

4.4 Вплив на шкіру

База даних щодо впливу на шкіру надзвичайно обмежена. Не було знайдено жодних повідомлень про несприятливий вплив на людей після впливу діоксиду хлору або хлориту на шкіру. Наявна інформація щодо тварин обмежується повідомленням про те, що розчин, який містить концентрацію діоксиду хлору приблизно 9,7-11,4 мг/л, не подразнював шкіру мишей у 48-годинному тесті. Очікується, що вплив високих концентрацій на шкіру призведе до подразнення через окислювальні властивості діоксиду хлору та хлориту на шкіру. Хлорит натрію не був канцерогенним у мишей, яким обробляли шкіру протягом 51 тижня. Хлорит натрію також не був промотором раку у мишей, яким спочатку вводили одну шкірну дозу диметилбензантрацену, а потім протягом 51 тижня впливу хлорит натрію на шкіру.

Токсичність препарату Alcide, антимікробної сполуки, що складається з розчинів хлориту натрію та молочної кислоти, що утворюють діоксид хлору при змішуванні, оцінювали на лабораторних тваринах після

багаторазового впливу та на плодах вагітних тварин після внутрішньоутробного впливу протягом критичних періодів органогенезу [39-41]. Однак рівні впливу хлориту натрію та діоксиду хлору не були відомі, і існує невизначеність щодо потенціалу утворення інших реактивних речовин, які можуть викликати токсичні реакції.

Не було знайдено жодних повідомлень про смерть людей або тварин після впливу діоксиду хлору або хлориту на шкіру.

Не було знайдено жодних повідомлень, у яких респіраторні, серцево-судинні, шлунково-кишкові, гематологічні, опорно-рухові, печінкові, ниркові, ендокринні, очні ефекти або ефекти, пов'язані з масою тіла, могли б бути пов'язані з впливом діоксиду хлору або хлориту на шкіру у людей або тварин.

Не було знайдено жодних повідомлень про дермальні ефекти у людей після впливу діоксиду хлору або хлориту на шкіру.

Розчин, що містив концентрацію діоксиду хлору приблизно 9,7-11,4 мг/л, не подразнював шкіру мишей у 48-годинному тесті [42]. У кроликів спостерігалася помірна або сильна еритема після багаторазового щоденного застосування Alcide, антимікробної сполуки, що складається з розчинів хлориту натрію та молочної кислоти, які при змішуванні утворюють діоксид хлору [40]. Однак рівні впливу хлориту натрію або діоксиду хлору не могли бути кількісно визначені.

Не було знайдено жодних повідомлень щодо імунологічних та лімфоретикулярних, неврологічних, репродуктивних ефектів, пов'язаних з впливом діоксиду хлору або хлору на шкіру.

Не було знайдено жодних повідомлень щодо наслідків для розвитку людей після впливу діоксиду хлору або хлору на шкіру.

Дані на тваринах обмежуються дослідженнями лабораторних гризунів, які зазнали впливу Alcide, антимікробної сполуки, що складається з розчинів хлориту натрію та молочної кислоти, що утворюють діоксид хлору при змішуванні [39-41]. У потомства щурів, мишей та кроликів, яких щодня отримували шкірні аплікації гелю Alcide (до 2 г/кг) протягом критичного періоду органогенезу, не спостерігалось статистично значущих ефектів на розвиток, пов'язаних з лікуванням. Однак рівні впливу хлориту натрію або діоксиду хлору не могли бути кількісно визначені.

Kurokawa et al. [13] провели два дослідження канцерогенності хлориту для шкіри. В дослідженні, розробленому для оцінки здатності хлориту діяти як повний канцероген, самкам мишей наносили шкірні аплікації хлориту натрію (в ацетоні) двічі на тиждень протягом 51 тижня. Порівняно з контрольною групою, вплив хлориту натрію не призвів до збільшення частоти виникнення пухлин. Щоб перевірити здатність хлориту діяти як промотор пухлини, на шкіру мишей наносили одну початкову дозу диметилбензантрацену (DMBA). Після аплікації DMBA двічі на тиждень протягом 51 тижня проводили шкірні аплікації хлориту натрію (в ацетоні). Хоча частота виникнення пухлин була вищою у мишей, які отримували хлорит/ацетон, ніж у тих, хто отримував лише ацетон, відмінності не були статистично значущими.

4.5 Генотоксичність

Не було знайдено жодних повідомлень щодо генотоксичності діоксиду хлору або хлориту у людей.

Генотоксичний потенціал діоксиду хлору та хлориту був оцінений у низці стандартних тестових систем на генотоксичність, що призвело до як позитивних, так і

негативних результатів. Діоксид хлору не був мутагенним (як з метаболічною активацією, так і без неї) в одному аналізі Еймса штамів *Salmonella typhimurium* TA 97, TA98, TA100 та TA102 [43], але слабкопозитивна реакція (без метаболічної активації) у штамі TA100 була відзначена в іншому тесті Еймса [44]. Діоксид хлору не збільшував хромосомні аберації у фібробластних клітинах китайського хом'яка [44]. Зразки води, незаражені діоксидом хлору, не викликали зворотних мутацій у *S. typhimurium* з активацією або без неї [38]. Негативні результати були отримані в результаті досліджень *in vivo* на наявність мікроядер та хромосомних аберацій кісткового мозку у мишей Swiss CD-1, а також аномалій головки сперматозоїда у мишей B6C3F1 після введення через зонд діоксиду хлору в дозах від 0,1 до 0,4 мг/миша/день протягом 5 послідовних днів [27]. Діоксид хлору не індукував мікроядер у кістковому мозку мишей, які отримували його через питну воду, у концентрації 624 мг/л [45]. Hayashi et al. [46] повідомили про позитивні результати в аналізі мікроядер у мишей ddY після одноразового внутрішньочеревного введення діоксиду хлору в дозах 3,2-25 мг/кг.

Хлорит натрію індукував зворотні мутації у *S. typhimurium* (з активацією) та хромосомні аберації у фібробластних клітинах китайського хом'яка [44]. Негативні результати були отримані в результаті досліджень *in vivo* на наявність мікроядер та хромосомних аберацій кісткового мозку у мишей Swiss CD-1, а також на наявність аномалій головки сперматозоїда у мишей B6C3F1 після введення хлориту натрію через зонд у дозах від 0,25 до 1 мг/миша/день протягом 5 послідовних днів [27]. Hayashi et al. (46) повідомили про негативні результати індукції мікроядер у мишей ddY, яким вводили хлорит натрію в одноразових пероральних дозах від 37,5 до 300 мг/кг через зонд, але позитивні результати були

отримані у мишей, яким вводили одноразово або багаторазово внутрішньочеревно від 7,5 до 60 мг хлориту натрію/кг.

4.6 Токсикокінетика

Хоча дані щодо абсорбції після інгаляційного впливу діоксиду хлору відсутні, очікується незначне всмоктування вихідної сполуки через тканини легень через високореактивну природу діоксиду хлору. Швидка поява ^{36}Cl у плазмі після перорального введення діоксиду хлору ($^{36}\text{ClO}_2$) або хлориту ($^{36}\text{ClO}_2^-$) була продемонстрована в лабораторних дослідженнях на тваринах. Використовуючи 72-годинну швидкість екскреції ^{36}Cl з сечею, було оцінено швидкість абсорбції 30-35% від внутрішньошлунково введеного діоксиду хлору або хлориту. Обмежені дані на тваринах вказують на наявність ^{36}Cl у плазмі після шкірного нанесення Алциду, антимикробної сполуки, що містить хлорит натрію та молочну кислоту, які швидко утворюють діоксид хлору при змішуванні. У щурів абсорбований ^{36}Cl (з джерел впливу $^{36}\text{ClO}_2$ або $^{36}\text{ClO}_2^-$) повільно виводиться з крові та широко розподіляється по всьому організму. Діоксид хлору швидко дисоціює, переважно на хлорит (який сам по собі є високореактивним) та іон хлориду (Cl^-), який зрештою є основним метаболітом як діоксиду хлору, так і хлориту в біологічних системах. Сеча є основним шляхом виведення ^{36}Cl , переважно у формі іона хлориду.

Не було знайдено жодної інформації щодо абсорбції після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту у людей.

У щурів одноразова доза $^{36}\text{ClO}_2$ через зонд призвела до швидкої появи ^{36}Cl у плазмі, пік якої досяг через 1 годину після введення дози [47]. Виходячи з 72-годинної

екскреції 30% ^{36}Cl у введеній дозі з сечею, можна припустити, що абсорбція становила щонайменше 30%. Константа швидкості абсорбції та час напіввиведення становили 3,77/годину та 0,18 години відповідно [48]. Подібні результати були отримані після одноразового введення шурам $^{36}\text{ClO}_2^-$ через зонд [48]. У цьому дослідженні пікові рівні ^{36}Cl у плазмі були досягнуті протягом 2 годин після введення дози, а дані про 72-годинну екскрецію з сечею вказували на те, що щонайменше 35% радіоактивної мітки було абсорбовано. Константа швидкості абсорбції та період напіввиведення становили 0,198/год та 3,5 години відповідно.

Не було знайдено інформації щодо абсорбції після впливу діоксиду хлору або хлориту на шкіру у людей.

Всмоктування ^{36}Cl на шкіру вимірювали у щурів після 10 щоденних застосувань Alcide, антимикробної сполуки, що складається з розчинів хлориту натрію та молочної кислоти, які при змішуванні утворюють діоксид хлору [49]. Максимальні рівні ^{36}Cl у плазмі були досягнуті через 72 години. Константа швидкості абсорбції та період напіввиведення становили 0,0314/год та 22,1 години відповідно.

Не було знайдено жодної інформації щодо розподілу діоксиду хлору, хлориту або їх метаболітів після перорального впливу на людину.

Дані на тваринах свідчать про те, що ^{36}Cl , який абсорбується зі шлунково-кишкового тракту після одноразового перорального (через зонд) введення $^{36}\text{ClO}_2$, виводиться з крові з періодом напіввиведення 43,9 години [48] та широко розподіляється по всьому організму [3, 47, 48, 50]. Через 72 години після введення дози найвищі концентрації були виявлені в крові, шлунку та тонкому кишечнику. Відносно високі концентрації також спостерігалися в легенях, нирках, печінці, яєчках, селезінці,

тимусі та кістковому мозку. Коротший період напіввиведення (31,0 години) було відзначено у щурів, які протягом 2 тижнів перед отриманням одноразової дози $^{36}\text{ClO}_2$ через зонд [47] зазнали впливу діоксиду хлору з питної води [47] ($^{36}\text{ClO}_2^-$) призвело до періоду напіввиведення з крові 35,2 години та широкого розподілу ^{36}Cl [48, 50], подібного до того, що спостерігалось після перорального впливу діоксиду хлору.

Не було знайдено інформації щодо розподілу діоксиду хлору, хлориту або їх метаболітів після впливу на шкіру у людей або тварин. Однак ^{36}Cl було виміряно в плазмі щурів після 10 щоденних застосувань Alcide, антимікробної сполуки, що складається з розчинів хлориту натрію та молочної кислоти, які при змішуванні утворюють діоксид хлору [49].

Як діоксид хлору, так і хлорит метаболізуються переважно до іона хлориду. Через 72 години після одноразового перорального (через зонд) введення радіоактивно міченого діоксиду хлору щурам, іон хлориду становив приблизно 87% радіоактивності, зібраної в сечі, та 80% радіоактивності у зразку плазми [3]. Хлорит був іншим основним метаболітом, що становив приблизно 11 та 21% радіоактивності у зразках сечі та плазми відповідно. Хлорат був незначним компонентом радіоактивності в сечі. Аналогічно, іон хлориду становив приблизно 85% радіоактивності у 72-годинній зібраній сечі щурів, яким перорально вводили радіоактивно мічений хлорит; решта - у формі хлориту [50].

Як діоксид хлору, так і хлорит, будучи сильними окислювачами, найімовірніше, швидко відновлюються в біологічних системах переважно до іона хлориду. Bercz et al. [16] продемонстрували це зниження для діоксиду хлору, який був введений у слину, отриману від анестезованих мавп.

Не було знайдено жодної інформації щодо метаболізму діоксиду хлору або хлориту після шкірного впливу у людей або тварин.

Сеча є основним шляхом виведення перорально введеної радіоактивності з радіоактивно міченого діоксиду хлору або хлориту. У щурів через 72 години після одноразового перорального (через зонд) введення $^{36}\text{ClO}_2$ та 4,5% радіоактивної мітки виводилося з сечею та калом відповідно, переважно у формі іона хлориду. Співвідношення $^{36}\text{Cl}^-$ до $^{36}\text{ClO}_2^-$ становило 4 до 1, і жодної вихідної сполуки не було виявлено [3, 47]. У щурів, яким вводили одноразову пероральну (через зонд) дозу радіоактивно міченого хлориту, 35 та 5% радіоактивної мітки виводилося з сечею та калом відповідно протягом перших 72 годин після введення дози.

Приблизно 90% мітки з сечею було у формі іона хлориду [50].

Виведення ^{36}Cl з сечею спостерігалось у щурів, яким вводили алцид, антимікробну сполуку, що складається з хлориту натрію та молочної кислоти, які при змішуванні утворюють діоксид хлору [49]. Щури отримували 10 щоденних шкірних аплікацій, а потім аплікацію радіоактивно міченого алциду. Виведення з сечею було найбільшим протягом перших 24 годин після аплікації; період напіввиведення з сечею становив 64 години. Виведена радіоактивність складалася приблизно з рівних частин іона хлориду та хлориту. Радіоактивність не виявлена у калі та видихуваному повітрі.

Фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні (РВРК) моделі використовують математичні описи поглинання та розподілу хімічних речовин для кількісного опису взаємозв'язків між критичними біологічними процесами [51]. Моделі РВРК також називають біологічно обґрунтованими моделями тканинної дозиметрії. Їх все

частіше використовують в оцінці ризиків, головним чином для прогнозування концентрації потенційно токсичних фрагментів хімічної речовини, які будуть доставлені до будь-якої заданої тканини-мішені після різних комбінацій шляху, рівня дози та тестових видів [52]. Фізіологічно обґрунтовані фармакодинамічні (PBPD) моделі використовують математичні описи функції доза-відповідь для кількісного опису взаємозв'язку між дозою в тканині-мішені та кінцевими точками токсичності.

Моделі РВРК/PD уточнюють наше розуміння складних кількісних поведінкових моделей доз, допомагаючи окреслити та охарактеризувати взаємозв'язки між: (1) зовнішньою/експозиційною концентрацією та дозою токсичного фрагмента в тканинах-мішенях, та (2) дозою в тканинах-мішенях та спостережуваними реакціями [53, 54]. Ці моделі мають біологічну та механістичну основу та можуть бути використані для екстраполяції фармакокінетичної поведінки хімічних речовин від високої до низької дози, від шляху до шляху, між видами та між субпопуляціями в межах одного виду. Біологічна основа моделей РВРК призводить до більш змістовних екстраполяцій, ніж ті, що генеруються з більш традиційним використанням факторів невизначеності.

Модель РВРК для хімічної речовини розробляється у чотири взаємопов'язані кроки: (1) представлення моделі, (2) параметризація моделі, (3) моделювання моделі та (4) валідація моделі [53]. На початку 1990-х років були розроблені валідовані моделі РВРК для низки токсикологічно важливих хімічних речовин, як летких, так і нелетких [53, 55]. Моделі РВРК для конкретної речовини вимагають оцінки специфічних для хімічної речовини фізико-хімічних параметрів, а також видоспецифічних фізіологічних та біологічних характеристик. Числові оцінки цих параметрів моделі включені в набір

диференціальних та алгебраїчних рівнянь, що описують фармакокінетичні процеси. Розв'язання цих диференціальних та алгебраїчних рівнянь забезпечує прогнозування дози в тканинах. Потім комп'ютери забезпечують моделювання процесів на основі цих рішень.

Структура та математичні вирази, що використовуються в моделях РВРК, значно спрощують справжню складність біологічних систем. Якщо поглинання та розподіл хімічної(их) речовини(речовин) адекватно описані, таке спрощення є бажаним, оскільки дані для багатьох біологічних процесів часто недоступні. Спрощена схема зменшує величину кумулятивної невизначеності. Тому адекватність моделі має велике значення, а валідація моделі є важливою для використання моделей РВРК в оцінці ризику.

Моделі РВРК покращують фармакокінетичні екстраполяції, що використовуються в оцінках ризиків, які визначають максимальні (тобто безпечні) рівні впливу хімічних речовин на людину [53]. Моделі РВРК забезпечують науково обґрунтований спосіб прогнозування дози хімічних речовин у тканинах-мішенях у людей, які піддаються впливу рівнів навколишнього середовища (наприклад, рівнів, які можуть виникати на місцях утилізації небезпечних відходів), на основі результатів досліджень, де дози були вищими або вводилися різним видам. Моделі РВРК для впливу діоксиду хлору або хлориту не були визначені.

4.9 Механізми дії

4.9.1 Фармакокінетичні механізми

Не було знайдено жодної інформації щодо механізмів абсорбції діоксиду хлору або хлориту. Будучи

сильним окислювачем, діоксид хлору, ймовірно, зазнає швидких окисно-відновних реакцій у біологічних тканинах, а не абсорбується як вихідна сполука. Рівень хлориту вимірювався в сечі після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту, що вказує на те, що певний ступінь абсорбції хлориту відбувається через травний тракт. Через високу реакційну здатність хлориту, який сам по собі є сильним окислювачем, очікується, що абсорбція відбуватиметься через пасивну дифузію, а не через механізми активного транспорту.

Не було знайдено жодної інформації щодо транспорту діоксиду хлору або хлориту в крові. Однак, виходячи з того факту, що сильна окислювальна властивість діоксиду хлору, ймовірно, призводить до швидкого перетворення на хлорит (також сильний окислювач) у біологічних системах, і зрештою на іон хлориду, можна очікувати, що розподіл буде відповідати нормальним схемам розподілу іонів.

Хоча не було знайдено жодної інформації щодо механізмів метаболізму діоксиду хлору та хлориту, остаточне перетворення на іони хлориду, ймовірно, досягається через окисно-відновні реакції з різними речовинами в біологічних системах, які легко окислюються.

Примітка: Це концептуальне представлення фізіологічно обґрунтованої фармакокінетичної (РВРК) моделі для гіпотетичної хімічної речовини. Показано, що хімічна речовина абсорбується через шкіру, вдиханням або ковтанням, метаболізується в печінці та виводиться з сечею або видихом.

Не було знайдено інформації щодо конкретних механізмів виведення діоксиду хлору, хлориту або їхніх метаболітів. Однак, оскільки іон хлориду є основним продуктом виведення діоксиду хлору та хлориту, очікується, що механізми виведення будуть подібними до

тих, що відповідають за виведення інших іонів.

4.9.2 Механізми токсичності

Діоксид хлору та хлорит є сильними окислювачами, які легко реагують при безпосередньому контакті з біологічними тканинами, що призводить до місцевого подразнення. Механізми, за допомогою яких діоксид хлору та хлорит чинять гематологічні ефекти, такі як метгемоглобінемія, у людей [2, 14] та тварин [10, 16, 22], а також зміни інших факторів крові, наразі невідомі, але можуть бути пов'язані з їхніми властивостями як окислювачів. Через свою високореактивну природу малоімовірно, що діоксид хлору поглинатиметься в кількостях, достатньо великих для безпосереднього виникнення системної токсичності. Хлорит утворюється та поглинається після перорального впливу діоксиду хлору на тварин [19] і може бути більш ймовірно залучений до спостережуваних гематологічних ефектів, ніж сам діоксид хлору. Було показано, що хлорит ефективніший за діоксид хлору у виробленні метгемоглобіну, зниженні рівня глутатіону в крові та зміні еритроцитів [19, 20, 22, 47, 56]. Дослідження *in vitro* також показали, що достатня кількість глутатіону може запобігати зниженню осмотичної резистентності, викликаній діоксидом хлору, ймовірно, шляхом запобігання утворенню дисульфідних зв'язків між гемоглобіном та компонентами клітинної мембрани [19]. Дослідження *in vitro* продемонструвало, що хлорит натрію легко виснажує глутатіон у клітинах ссавців, але обробка фосфоліпідів хлоритом дала лише низький рівень гідропероксидів [57]. Ці результати свідчать про те, що пошкодження клітин, викликане хлоритом, може бути більш імовірним через взаємодію з тіоловими сполуками, ніж з ліпідами клітинних мембран. Хоча у лабораторних

тварин, які зазнавали безпосереднього впливу діоксиду хлору або діоксиду хлору чи хлориту через своїх матерів під час допологового та післяпологового розвитку, були зареєстровані зміни рівня гормонів щитовидної залози [16, 23-25, 31, 32], можливі механізми, які можуть опосередковувати такі ефекти, не були з'ясовані. Підвищений рівень йоду спостерігався у стравоході та тонкому кишечнику щурів протягом 24 годин після введення зондових доз радіоактивно міченого йоду, а потім діоксиду хлору [58]. Однак, жодних одночасних змін рівня йоду в крові або щитовидній залозі у дослідних тварин не спостерігалось. Оскільки ступінь поглинання біодоступного йоду щитовидною залозою, здається, не зменшується після перорального впливу діоксиду хлору, Bercz et al. [16] припустили, що ознаки зміненого гормоногенезу, такі як змінений рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові, можуть бути результатом абсорбції йодованих молекул, що мають тироміметичні або інгібуючі властивості щодо щитовидної залози. Однак ці результати не означають, що ефект опосередковується гормональним шляхом.

Так само невідомі механізми, відповідальні за наслідки для розвитку, що спостерігаються у лабораторних тварин, які зазнали впливу діоксиду хлору або хлориту. Вони можуть бути пов'язані з окислювальними властивостями цих хімічних речовин. Хоча явні ознаки нейророзвиткових ефектів (затримки дослідницької активності та загальної рухової активності) та змінні рівні гормонів щитовидної залози в сироватці крові спостерігалися одночасно у тварин, які зазнали впливу через матерів під час допологового та післяпологового розвитку, механістична основа цього не досліджувалася.

4.10 Екстраполяція від тварини до людини

Механізми, що беруть участь в оксидативному стресі, викликаному діоксидом хлору та хлоритом, такі як метгемоглобінемія у людей та тварин, ймовірно, будуть подібними у різних видів. Однак база даних інформації про фармакокінетику та вплив на здоров'я діоксиду хлору або хлориту не містить досліджень, в яких проводилися міжвидові порівняння.

4.11 Токсичність, опосередкована через нейроендокринну вісь

Останнім часом увага зосереджена на потенційно небезпечному впливі певних хімічних речовин на ендокринну систему через здатність цих хімічних речовин імітувати або блокувати ендогенні гормони. Хімічні речовини з таким типом активності найчастіше називають ендокринними руйнівниками. Однак відповідна термінологія для опису таких ефектів залишається суперечливою. Термін «ендокринні руйнівники», спочатку використаний Colborn та Clement [59], також використовувався в 1996 році, коли Конгрес доручив Агентству з охорони навколишнього середовища (EPA) розробити програму скринінгу на «...певні речовини, [які] можуть мати ефект, спричинений природним естрогеном або іншим подібним ендокринним ефектом...». Для виконання цього мандата EPA скликало групу під назвою Консультативний комітет зі скринінгу та тестування ендокринних руйнівників (EDSTAC), який у 1998 році завершив свої обговорення та надав рекомендації EPA

щодо ендокринних руйнівників. У 1999 році Національна академія наук опублікувала звіт, у якому ці ж типи хімічних речовин називалися гормонально активними агентами. Термін «ендокринні модулятори» також використовувався для позначення того факту, що ефекти, спричинені такими хімічними речовинами, не обов'язково можуть бути несприятливими. Багато вчених погоджуються, що хімічні речовини, здатні порушувати або модулювати ендокринну систему, становлять потенційну загрозу для здоров'я людей, водних тварин та дикої природи. Однак інші вважають, що ендокринно-активні хімічні речовини не становлять значної загрози для здоров'я, особливо враховуючи той факт, що гормональні імітатори існують у природному середовищі. Прикладами природних гормональних імітаторів є ізофлавіноїдні фітоестрогени [60-62]. Ці хімічні речовини отримують з рослин і за структурою та дією вони подібні до ендогенного естрогену. Хоча значення для громадського здоров'я та описова термінологія речовин, здатних впливати на ендокринну систему, залишаються суперечливими, вчені погоджуються, що ці хімічні речовини можуть впливати на синтез, секрецію, транспорт, зв'язування, дію або виведення природних гормонів в організмі, відповідальних за підтримку гомеостазу, розмноження, розвитку та/або поведінки [63]. Іншими словами, такі сполуки можуть спричиняти токсичність, яка опосередковується через нейроендокринну вісь. Як наслідок, ці хімічні речовини можуть відігравати певну роль у зміні, наприклад, метаболічної, сексуальної, імунної та нейроповедінкової функцій. Вважається також, що такі хімічні речовини беруть участь у розвитку раку молочної залози, яєчок та передміхурової залози, а також ендометріозу [64-66].

Зміни рівня гормонів щитовидної залози в сироватці

крові, пов'язані з впливом, вказують на те, що діоксид хлору та хлорит можуть мати токсичний вплив, опосередкований через нейроендокринну вісь. Повідомлялося про зміни рівня гормонів щитовидної залози у лабораторних тварин, які або безпосередньо піддавалися впливу діоксиду хлору (повторні дози до 9 мг/кг/день), або піддавалися впливу діоксиду хлору чи хлориту через своїх матерів (материнські дози діоксиду хлору та хлориту до 13 та 9 мг/кг/день відповідно) під час допологового та післяпологового розвитку [16, 23-25, 31, 32].

Зміна морфології сперматозоїдів була пов'язана з пероральним впливом на щурів хлориту натрію в дозах до 9 мг хлориту/кг/день протягом 66-76 днів впливу [24, 25]. Однак, наявні дані не вказують на те, що ендокринний шлях може бути задіяний у цьому ефекті.

4.12 Вразливість дітей

Діти – це не маленькі дорослі. Вони відрізняються від дорослих своєю сприйнятливістю до небезпечних хімічних речовин. Унікальна фізіологія та поведінка дітей можуть впливати на ступінь їхнього впливу.

Діти іноді відрізняються від дорослих своєю сприйнятливістю до небезпечних хімічних речовин, але чи є різниця, залежить від хімічної речовини [67, 68]. Діти можуть бути більш-менш схильними до впливу на здоров'я, ніж дорослі, і цей зв'язок може змінюватися з віком розвитку [67, 68]. Вразливість часто залежить від стадії розвитку. Існують критичні періоди структурного та функціонального розвитку як у пренатальному, так і в постнатальному періоді, і певна структура або функція буде найбільш чутливою до порушення протягом критичного періоду (періодів). Пошкодження може не бути очевидним до пізнішої стадії розвитку. Часто існують

відмінності у фармакокінетиці та метаболізмі між дітьми та дорослими.

У тварин спостерігалися наслідки для розвитку після впливу діоксиду хлору або хлориту на їхніх матерів під час вагітності та/або лактації [1, 21, 31-34, 69]. За відсутності очевидної материнської токсичності ці дані свідчать про те, що батьківська сполука або токсичний метаболіт можуть проникати через плаценту, і що немовлята та діти можуть бути особливо вразливими до токсичних ефектів, опосередкованих діоксидом хлору та хлоритом. Загальновідомо, що неврологічний розвиток продовжується після народження, і що шлунково-кишкове засвоєння багатьох поживних речовин і хімічних речовин у новонароджених більше, ніж у дорослих.

Немовлята можуть демонструвати більший ступінь метгемоглобінемії, ніж дорослі, після перорального впливу діоксиду хлору або хлориту, оскільки немовлята утворюють метгемоглобін легше, ніж дорослі, принаймні частково через наявність гемоглобіну F при народженні, який легко окислюється до метгемоглобіну. Додаткові ознаки того, що немовлята можуть демонструвати підвищену схильність до гематологічних ефектів, викликаних діоксидом хлору або хлоритом, включають нижчу здатність ферментативно відновлювати метгемоглобін і характерно нижчий рівень вітаміну E (важливого антиоксиданту) при народженні. Однак фактичних даних, які б підтверджували такі припущення, не було знайдено.

Не було знайдено жодної інформації щодо вікових відмінностей у токсикокінетичних параметрах для діоксиду хлору або хлориту.

4.13 Біомаркери впливу та ефекту

Біомаркери в широкому сенсі визначаються як індикатори, що сигналізують про події в біологічних системах або зразках. Вони класифікуються як маркери впливу, маркери ефекту та маркери схильності [70].

Через початкове розуміння використання та інтерпретації біомаркерів, їх впровадження як інструментів оцінки впливу на загальну популяцію є дуже обмеженим. Біомаркер впливу – це ксенобіотична речовина або її метаболіт(и), або продукт взаємодії між ксенобіотичним агентом та певною цільовою молекулою(ами) або клітиною(ами), що вимірюється в межах компартменту організму [70]. Переважними біомаркерами впливу, як правило, є сама речовина або специфічні для речовини метаболіти в легкодоступних рідинах організму або екскрементах. Однак, кілька факторів можуть ускладнити використання та інтерпретацію біомаркерів впливу. Навантаження речовини на організм може бути результатом впливу з більш ніж одного джерела. Речовина, що вимірюється, може бути метаболітом іншої ксенобіотичної речовини (наприклад, високий рівень фенолу в сечі може бути результатом впливу кількох різних ароматичних сполук). Залежно від властивостей речовини (наприклад, біологічного періоду напіврозпаду) та умов навколишнього середовища (наприклад, тривалості та шляху впливу), речовина та всі її метаболіти могли залишити організм до моменту взяття зразків. Може бути важко ідентифікувати осіб, які зазнали впливу небезпечних речовин, що зазвичай містяться в тканинах та рідинах організму (наприклад, незамінних мінеральних поживних речовин, таких як мідь, цинк та селен).

Біомаркери ефекту визначаються як будь-які вимірювані біохімічні, фізіологічні або інші зміни в організмі, які, залежно від величини, можуть бути розпізнані як встановлене або потенційне порушення

здоров'я чи захворювання [70]. Це визначення охоплює біохімічні або клітинні сигнали дисфункції тканин (наприклад, підвищена активність ферментів печінки або патологічні зміни в епітеліальних клітинах жіночих статевих органів), а також фізіологічні ознаки дисфункції, такі як підвищений артеріальний тиск або знижена ємність легень. Ці маркери часто не є специфічними для певної речовини. Вони також можуть не бути безпосередньо несприятливими, але можуть вказувати на потенційне порушення здоров'я (наприклад, аддукти ДНК).

Біомаркер сприйнятливості є показником вродженого або набутого обмеження здатності організму реагувати на вплив певної ксенобіотичної речовини. Це може бути внутрішня генетична або інша характеристика, або вже існуюче захворювання, що призводить до збільшення поглиненої дози, зменшення біологічно ефективної дози або реакції тканини-мішені.

Біомаркери, що використовуються для ідентифікації або кількісної оцінки впливу діоксиду хлору та хлориту

Діоксид хлору є сильним окислювачем, який навряд чи буде широко поширений у біологічних системах або виведений як вихідна сполука. Хлорит може бути виявлений у тканинах, крові, сечі та калі, що може служити ознакою впливу діоксиду хлору або хлориту. Однак, не було знайдено жодної інформації щодо кількісної оцінки впливу на основі виміряних рівнів хлориту в біологічних зразках.

Біомаркери, що використовуються для характеристики ефектів, спричинених діоксидом хлору та хлоритом

Вплив відносно високих рівнів діоксиду хлору або хлориту може призвести до підвищення рівня метгемоглобіну. Однак цей ефект не є унікальним для діоксиду хлору або хлориту. Наразі невідомо, що існують

хімічно-специфічні біомаркери ефекту для діоксиду хлору або хлориту.

Не було знайдено жодної інформації щодо взаємодії діоксиду хлору або хлориту з іншими хімічними речовинами, які можуть впливати на токсичність.

4.14 Незвичайно вразливе населення

Вразливе населення демонструватиме іншу або посилену реакцію на діоксид хлору або хлорит, ніж більшість людей, які зазнають впливу такого ж рівня діоксиду хлору або хлориту в навколишньому середовищі. Причини можуть включати генетичний склад, вік, стан здоров'я та харчування, а також вплив інших токсичних речовин (наприклад, сигаретний дим). Ці параметри призводять до зниження детоксикації або виведення діоксиду хлору та хлориту або порушення функції органів, уражених діоксидом хлору або хлоритом.

Особи з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД) можуть бути більш чутливими до діоксиду хлору або хлориту [2] через знижену здатність підтримувати значний рівень глутатіону, що може призвести до руйнування еритроцитів та гемолітичної анемії. Приблизно 10% афроамериканського населення мають дефіцит Г6ФД. Moore та Calabrese [21] продемонстрували, що еритроцити людини з дефіцитом Г6ФД, які зазнали впливу хлориту, демонстрували значно більше зниження активності глутатіону та Г6ФД і підвищення рівня метгемоглобіну, ніж еритроцити людей з нормальною активністю Г6ФД. Abdel-Rahman та його колеги [19, 20] відзначили зниження рівня глутатіону у щурів, які хронічно зазнавали впливу хлориту в питній воді. Крім того, особи з дефіцитом НАДН-залежної метгемоглобінредуктази, основного засобу, за допомогою якого метгемоглобін відновлюється до

гемоглобіну, можуть демонструвати знижену здатність відновлювати метгемоглобін.

4.15 Адекватність бази даних

4.15.1 Визначення потреб у даних

4.15.1.1 Гострий вплив

Діоксид хлору та хлорит є сильними окислювачами, які легко реагують при безпосередньому контакті з біологічними тканинами, що призводить до місцевого подразнення. Інформація щодо впливу на здоров'я людей, які зазнали гострого впливу, обмежується випадками випадкового впливу концентрованих парів діоксиду хлору та одним випадком навмисного проковтування хлориту натрію, очевидно, під час спроби самогубства [14]. Повідомлення про гостру токсичність у тварин стосуються переважно летальності після відносно високого рівня вдихання або перорального впливу діоксиду хлору або хлориту [6-8, 10, 11, 42, 71, 72]. Додаткові дослідження гострої токсичності повинні бути зосереджені на пероральному та інгаляційному впливі, що призводить до менш серйозних критичних наслідків. Результати таких досліджень можуть слугувати основою для встановлення гостротривалого перорального та інгаляційного MRL.

4.15.1.2 Вплив середньої тривалості

Інформація щодо несприятливих наслідків для здоров'я людей, спричинених діоксидом хлору або хлоритом, після впливу середньої тривалості обмежується одним звітом, у якому не спостерігалось жодних несприятливих наслідків у 198 осіб містечка після 3

місяців впливу приблизно 5 ppm хлориту в питній воді, яка була знезаражена діоксидом хлору [2]. Дослідження на тваринах показують, що дихальна система є основною мішенню токсичності після інгаляційного впливу [1, 73-75]. Дослідження Paulet та Desbrousses послужили основою для встановлення MRL при інгаляції середньої тривалості. Необхідні додаткові дослідження на тваринах для оцінки впливу парів діоксиду хлору на тканини верхніх дихальних шляхів, які можуть бути чутливішими, ніж тканини легень. Дослідження середньої тривалості перорального застосування визначили затримку нейророзвитку та вплив гормонів щитовидної залози як найчутливіші кінцеві точки, індуковані діоксидом хлору або хлоритом [1, 25, 31-34]. Необхідні додаткові дослідження для подальшої оцінки цих критичних кінцевих точок та визначення того, чи можуть вони бути взаємопов'язаними.

4.15.1.3 Канцерогенність

Інформації щодо впливу на здоров'я людей після хронічного впливу діоксиду хлору або хлориту не було знайдено; однак інформація доступна з досліджень на тваринах. Результати випробувань канцерогенності на тваринах доступні для перорального [13, 38] та шкірного впливу [76]. Ці результати загалом не вказують на канцерогенний ефект, за винятком повідомлення про значно вищу частоту пухлин печінки та легень у самців мишей, які зазнали впливу 250 та 500 ppm хлориту відповідно у питній воді [13]. Однак висока смертність у контрольних самців (через бійки) зменшила розмір вибірки, що ускладнило інтерпретацію статистичних порівнянь між контрольними та обробленими тваринами. Добре

розроблений біологічний аналіз раку, який включає неканцерозні кінцеві точки, може надати цінну інформацію щодо впливу тривалого впливу діоксиду хлору або хлориту.

4.15.1.4 Генотоксичність

Не було знайдено жодних повідомлень щодо генотоксичності діоксиду хлору або хлориту у людей. Тести на генотоксичність з використанням стандартних тестових систем *in vivo* та *in vitro* дали неоднозначні результати (27, 43-46). Як діоксид хлору, так і хлорит індукували зворотні мутації у *S. typhimurium* (з активацією). Хлорит, але не діоксид хлору, індукував хромосомні аберації у фібробластах китайського хом'яка. Негативні результати були отримані в тестах на мікроядра та хромосомні аберації в кістковому мозку мишей, яким перорально вводили діоксид хлору або хлорит протягом 5 днів. Однак, як діоксид хлору, так і хлорит дали позитивні результати на мікроядра у мишей після внутрішньочеревної ін'єкції. База даних щодо генотоксичності діоксиду хлору та хлориту не є великою, і тестування дало неоднозначні результати; додаткові тести на генотоксичність не є необхідними.

4.15.1.5 Репродуктивна токсичність.

Не було знайдено жодної інформації щодо репродуктивного впливу діоксиду хлору або хлориту на людей.

У щурів, яким вводили хлорит натрію з питною водою, спостерігалися незначні зміни морфології та рухливості сперматозоїдів, але вплив не призвів до суттєвих змін у показниках фертильності або репродуктивних тканинах [24, 25]. Повторне пероральне

введення діоксиду хлору або хлориту самцям щурів призвело до значного зниження синтезу ДНК в яєчках [19, 26]. У інших щурів після повторного перорального введення діоксиду хлору не спостерігалось значного впливу на показники фертильності або параметри сперми [23]. Для подальшого вивчення потенціалу діоксиду хлору або хлориту викликати репродуктивні ефекти необхідні додаткові дослідження репродуктивної токсичності.

4.15.1.6 Вплив на розвиток

Епідеміологічні звіти зосереджувалися на популяціях людей, які зазнали впливу питної води, обробленої діоксидом хлору [28, 29]. Однак обмеження дослідження не дозволяють робити остаточні висновки щодо потенційної токсичності для розвитку людини, спричиненої діоксидом хлору або хлоритом. Результати досліджень на щурах показують, що перинатальний вплив діоксиду хлору або хлориту може призвести до затримки нейророзвитку, що спостерігається у зменшенні розміру мозку, дослідницької та локомоторної активності [31-34] або зниженні реакції слухового переляку [1]. У деяких дослідженнях також спостерігалися постнатальні зміни рівня гормонів щитовидної залози в сироватці крові [24, 25, 31, 32]. Ці ефекти спостерігалися при дозах для матері приблизно 6-14 мг/кг/день. Ні діоксид хлору, ні хлорит, здається, не викликають значних аномалій м'яких тканин або скелета [11, 26, 69]. Необхідні додаткові дослідження токсичності розвитку на тваринах, які включатимуть механістичний підхід, розроблений для дослідження основ спостережуваних затримок нейророзвитку та можливого зв'язку між впливом гормонів щитовидної залози та затримками нейророзвитку.

4.15.1.7 Імунотоксичність.

Звіти про імунотоксичність обмежуються результатами пов'язаних із лікуванням змін ваги тимуса та селезінки у тварин, які зазнали впливу діоксиду хлору або хлориту [1, 9, 10]. Ні діоксид хлору, ні хлорит, здається, не викликають особливого занепокоєння щодо імунотоксичності. Наразі додаткові дослідження імунотоксичності не потрібні.

4.15.1.8 Нейротоксичність

За винятком впливу на нейророзвиток, діоксид хлору та хлорит, здається, не викликають значної нейротоксичності.

4.15.2 Епідеміологічні дослідження

Обмежена інформація щодо впливу на здоров'я людей після впливу діоксиду хлору або хлориту доступна. Повідомлялося про респіраторні ефекти серед осіб, які випадково зазнали впливу концентрованих парів діоксиду хлору [77-82]. Було знайдено один випадок, коли людина проковтнула приблизно 10 г хлориту натрію під час очевидної спроби самогубства [14]. У серії контрольованих досліджень чоловіки-волонтери споживали водний розчин діоксиду хлору та здавали зразки крові на аналіз [15, 17, 18]. Виконано три епідеміологічні дослідження для вивчення потенційного негативного впливу в громадах, які використовували діоксид хлору як дезінфікуючий засіб для питної води [2, 28, 29]. Однак ці дослідження мали обмеження в дизайні, що впливають на їхню інтерпретацію. Добре сплановані епідеміологічні дослідження популяцій, які перорально піддавалися впливу діоксиду хлору в

питній воді, могли б надати цінну інформацію щодо безпечних рівнів.

4.15.3 Біомаркери впливу та ефекту

Для діоксиду хлору не існує відомих біомаркерів впливу. Будучи водорозчинним, сильним окислювачем, діоксид хлору навряд чи абсорбується як вихідна сполука, а досить швидко відновлюється до хлориту та, зрештою, до іона хлориду. Рівень хлориту можна виміряти в біологічних тканинах та рідинах, і він може служити показником нещодавнього впливу діоксиду хлору або хлориту. Можна розробити дослідження для кількісної оцінки рівнів хлориту в різних тканинах та рідинах організму; однак невідомо, чи можна використовувати такі вимірювання для кількісної оцінки рівнів впливу.

Немає відомих біомаркерів ефекту, специфічних для діоксиду хлору або хлориту. Додаткові дослідження механізмів токсичності можуть надати інформацію, яка могла б допомогти в пошуку біомаркерів ефекту. Дослідження метгемоглобінемії на людях (особливо дітей та немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні), які зазнали впливу вищих концентрацій діоксиду хлору та хлориту в питній воді, може бути корисним.

4.15.4 Абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення

Інформація щодо фармакокінетики діоксиду хлору та хлориту переважно отримана з пероральних досліджень на лабораторних тваринах. Хлорит (ClO_2^-) не зберігається в атмосфері ні в іонній формі, ні у вигляді солі хлориту. Швидко поява ^{36}Cl у плазмі після перорального введення діоксиду хлору ($^{36}\text{ClO}_2$) або хлориту ($^{36}\text{ClO}_2^-$) була показана

на лабораторних тваринах [47, 48, 50]. Обмежені дані щодо тварин вказують на наявність ^{36}Cl у плазмі після шкірного нанесення Alcide, антимікробної сполуки, що містить хлорит натрію та молочну кислоту, які швидко утворюють діоксид хлору при змішуванні [49]. У щурів абсорбований ^{36}Cl (з джерел $^{36}\text{ClO}_2$ або $^{36}\text{ClO}_2^-$) повільно виводиться з крові та широко розподіляється по всьому організму [3, 47, 48, 50]. Діоксид хлору швидко дисоціює, переважно на хлорит (який сам по собі є високореактивним) та іон хлориду (Cl^-), який зрештою є основним метаболітом як діоксиду хлору, так і хлориту в біологічних системах [3, 50]. Сеча є основним шляхом виведення, переважно у формі іона хлориду [3, 47, 50]. Додаткові фармакокінетичні дослідження діоксиду хлору та хлориту повинні бути розроблені для вивчення механізмів абсорбції та метаболічних змін, які можуть пояснювати спостережувані нейророзвиткові ефекти. Такі дослідження також можуть з'ясувати механізми, що лежать в основі змін різних гематологічних параметрів та параметрів гормонів щитовидної залози, значення яких наразі невідоме.

4.15.5 Порівняльна токсикокінетика

Не було знайдено досліджень, в яких би вивчалася токсикокінетика діоксиду хлору або хлориту у людей. Діоксид хлору використовується як дезінфікуючий засіб для питної води та легко утворює хлорит (ClO_2^-) у водному середовищі. Отже, люди, найімовірніше, стикатимуться з діоксидом хлору або хлоритом через пероральний шлях впливу. Наразі доступна токсикокінетична інформація обмежена дослідженнями на тваринах. Можна було б розробити додаткові дослідження для вивчення токсикокінетики у людей, які перорально піддавалися впливу діоксиду хлору або хлориту. Результати досліджень на людях і тваринах могли б потім слугувати основою для

розробки моделей РВРК для екстраполяції видів.

4.15.6 Методи зменшення токсичних ефектів

Не було знайдено жодної інформації щодо методів зменшення токсичних ефектів діоксиду хлору або хлориту. Збільшення діурезу може бути ефективним методом зменшення навантаження на організм невдовзі після впливу. Внутрішньовенне введення метиленового синього може зменшити підвищення рівня метгемоглобіну, викликане діоксидом хлору або хлоритом. Подальші дослідження повинні бути розроблені для оцінки механізмів токсичності, опосередкованої діоксидом хлору та хлоритом. Результати таких механістичних досліджень можуть прояснити методи зменшення токсичних ефектів.

4.15.7 Схильність дітей.

Затримки нейророзвитку та постнатальні зміни рівня гормонів щитовидної залози в сироватці крові спостерігалися у тварин після впливу на їхніх матерів діоксиду хлору або хлориту під час вагітності та/або лактації [1, 24, 25, 31-34]. Невідомо, чи існують вікові відмінності в токсикокінетичних параметрах для діоксиду хлору або хлориту. Необхідно розробити додаткові дослідження для подальшого вивчення нейророзвиткової токсичності та основних механізмів.

Дослідження метгемоглобінемії на людях серед дітей та немовлят, що зазнають впливу вищих концентрацій діоксиду хлору та хлориту у питній воді, може надати цінну інформацію щодо вікової сприйнятливості.

4.15.8 Поточні дослідження

Під час пошуку в базі даних Федеральних досліджень у процесі [83] не було знайдено жодних поточних досліджень щодо токсичності або фармакокінетики діоксиду хлору або хлориту.

4.16 Резюме впливу на здоров'я

Згідно з регламентом ЕРА (станом на 1 січня 2002 року), максимальні залишкові рівні дезінфікуючого засобу в питній воді для діоксиду хлору та іона хлориту становлять 0,8 та 1,0 мг/л відповідно [84, 85].

Потенціал впливу діоксиду хлору або хлориту на людину може бути найбільшим через пероральний шлях, оскільки діоксид хлору іноді використовується як дезінфікуючий засіб для питної води. Наявні дані щодо людей і тварин свідчать про те, що пероральний вплив відносно великої кількості діоксиду хлору або хлориту може призвести до подразнення травного тракту, тяжкість якого, ймовірно, залежить від дози. Крім того, високий рівень перорального впливу призводить до підвищення рівня метгемоглобіну в крові, що знижує здатність кисню зв'язуватися з гемоглобіном.

У тварин, які зазнали впливу діоксиду хлору та хлориту, спостерігалися інші гематологічні зміни. Однак ступінь зареєстрованих змін, здається, не залежить від кількості впливу, і токсикологічне значення таких змін незрозуміле. Також не встановлено токсикологічне значення змін рівня гормонів щитовидної залози в крові.

Як діоксид хлору, так і хлорит, схоже, викликають затримки нейророзвитку, про що свідчить уповільнений ріст мозку, зниження рухової та дослідницької поведінки, а також змінена слухова реакція переляку у тварин, які зазнали впливу в критичні періоди нейророзвитку.

Невідомо, чи можуть подібні нейророзвиваючі ефекти, викликані діоксидом хлору або хлоритом, виникати у людей.

Обмежені дані щодо канцерогенності діоксиду хлору та хлориту не вказують на особливу проблему раку, але адекватні біологічні аналізи раку у тварин не проводилися. Тестування на генотоксичність дали неоднозначні результати. Діоксид хлору та хлорит, здається, не є репродуктивними токсичними речовинами.

Дослідження на тваринах показують, що найнижчий спостережуваний рівень побічної дії (LOAEL) становить приблизно 5 мг/кг/день при багаторазовому пероральному впливі хлориту. Якщо припустити, що середній чоловік (70 кг референтної маси тіла) випиває 2 літри води на день, доза хлориту становитиме приблизно 0,03 мг/кг/день від питної води, що містить максимальний рівень 1 мг хлориту/л, дозволений EPA. Малоймовірно, що люди будуть піддаватися впливу рівнів діоксиду хлору або хлориту в питній воді, які наблизатимуться до рівнів несприятливого впливу, про які повідомлялося в дослідженнях на тваринах [86].

Література

1. Gill, M. W., Swanson, M. S., Murphy, S. R., & Bailey, G. P. (2000). Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 20, 291–303.
2. Michael, G. E., Miday, R. K., Bercz, J. P., Miller, R. G., Greathouse, D. G., Kraemer, D. F., & Lucas, J. B. (1981). Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiology study. *Archives of Environmental Health*, 36, 20–27.

3. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Jones, J. D. (1980b). Chlorine dioxide metabolism in rat. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 421–430.
4. Barnes, D. G., & Dourson, M. (1988). Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 8, 471–486.
5. U.S. Environmental Protection Agency. (1990). *Interim methods for development of inhalation reference concentrations* (EPA/600/8-90/066A). Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development.
6. Musil, J., Knotek, Z., Chalupa, J., & Schmidt, P. (1964). Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Sb. Vysoké Školy Chemicko-Technologické v Praze, Oddíl Fakulty Technologie Paliv a Vody*, 8, 327–345.
7. Seta, S., Miyake, B., Sato, H., & Tanaka, K. (1991). Acute oral toxicity and acute irritation tests to skin and eye of sodium chlorite. *Kagaku Keisatsu Kenkyusho Hokoku Hokagaku Hen*, 44(1), 7–22. (In Japanese)
8. Sperling, F. (1959). *Oral LD₅₀—fasted male Wistar rats, sodium chlorite* (Laboratory report). Sperling Laboratories.
9. Daniel, F. B., Condie, L. W., Robinson, M., Stober, J. A., York, R. G., Olson, G. R., & Wang, S. R. (1990). Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82, 61–69.
10. Harrington, R. M., Romano, R. R., Gates, D., & Ridgway, P. (1995a). Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(1), 21–33.
11. Couri, D., Miller, C. H., Bull, R. J., Delker, D., & Jones, J. D. (1982b). Assessment of maternal toxicity,

- embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague–Dawley rats. *Environmental Health Perspectives*, 46, 25–29.
12. Haag, H. B. (1949). *The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water* (Technical report). Medical College of Virginia.
 13. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Asahina, S., & Takahashi, M. (1986). Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 69, 221–235.
 14. Lin, J. L., & Lim, P. S. (1993). Acute sodium chlorite poisoning associated with renal failure. *Renal Failure*, 15(4), 645–648.
 15. Lubbers, J. R., Chauhan, S., & Bianchine, J. R. (1981). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1, 334–338.
 16. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
 17. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., & Bianchine, J. R. (1984a). The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 229–238.
 18. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., & Bianchine, J. R. (1984b). The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 239–242.

19. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984b). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4), 277–284.
20. Couri, D., & Abdel-Rahman, M. S. (1980). Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione-dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 451–460.
21. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1982). Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environmental Health Perspectives*, 46, 31–37.
22. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979b). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, *in vivo*. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1478–1499.
23. Carlton, B. D., Basaran, A. H., Mezza, L. E., George, E., & Smith, M. K. (1991). Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. *Environmental Research*, 56, 170–177.
24. Carlton, B. D., & Smith, M. K. (1985). Reproductive effects of alternate disinfectants and their by-products. In *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects* (Proceedings of the Fifth Conference on Water Chlorination, Williamsburg, VA, June 3–8, 1984, pp. 295–305). Lewis Publishers.
25. Carlton, B. D., Habash, D. L., Basaran, A. H., George, E., & Smith, M. K. (1987). Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: Reproductive and endocrine effects. *Environmental Research*, 42, 238–245.
26. Suh, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1983). Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 3(2), 75–79.

27. Meier, J. R., Bull, R. J., Stober, J. A., et al. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7, 201–211.
28. Tuthill, R. W., Giusti, R. A., Moore, G. S., et al. (1982). Health effects among newborns after prenatal exposure to chlorine dioxide–disinfected drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 46, 39–45.
29. Kanitz, S., Franco, Y., Patrone, V., et al. (1996). Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environmental Health Perspectives*, 104(5), 516–520.
30. Källén, B. A. J., & Robert, E. (2000). Drinking water chlorination and delivery outcome: A registry-based study in Sweden. *Reproductive Toxicology*, 14, 303–309.
31. Mobley, S. A., Taylor, D. H., Laurie, R. D., et al. (1990). Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In R. L. Jolley, R. J. Bull, W. P. Davis, et al. (Eds.), *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects* (Vol. 6, pp. 347–358). Lewis Publishers.
32. Orme, J., Taylor, D. H., Laurie, R. D., et al. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 315–322.
33. Taylor, D. H., & Pfohl, R. J. (1985). Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In R. L. Jolley, R. J. Bull, W. P. Davis, et al. (Eds.), *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects* (Vol. 6, pp. 355–364). Lewis Publishers.

34. Toth, G. P., Long, R. E., Mills, T. S., et al. (1990). Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31, 29–44.
35. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1980). The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of A/J and C57L/J mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4(2–3), 513–524.
36. Skowronski, G. A., Abdel-Rahman, M. S., Gerges, S. E., et al. (1985). Teratologic evaluation of Alcide® Liquid in rats and mice. I. *Journal of Applied Toxicology*, 5(2), 97–103.
37. Yokose, Y., Uchida, K., Nakae, D., et al. (1987). Studies of carcinogenicity of sodium chlorite in B6C3F1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 76, 205–210.
38. Miller, R. G., Kopfler, F. C., Condie, L. W., et al. (1986). Results of toxicological testing of Jefferson Parish pilot plant samples. *Environmental Health Perspectives*, 69, 129–139.
39. Abdel-Rahman, M. S., Skowronski, G. A., Gerges, S. E., et al. (1987). Teratologic studies on Alcide Allay® gel in rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 7(3), 161–165.
40. Abdel-Rahman, M. S., Skowronski, G. A., Turkall, R. M., et al. (1987). Subchronic dermal toxicity studies of Alcide Allay® gel and liquid in rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 7(5), 327–333.
41. Gerges, S. E., Abdel-Rahman, M. S., Skowronski, G. A., et al. (1985). Effects of Alcide® Gel on fetal development in rats and mice. II. *Journal of Applied Toxicology*, 5(2), 104–109.
42. Shi, L., & Xie, C. (1999). Experimental observation on acute toxicity and irritative effect of stable chlorine

- dioxide. *Zhongguo Xiaoduxue Zazhi*, 16(1), 39–40. (in Chinese)
43. Wang, L., Huang, J.-L., & Li, B.-X. (2002). Mutagenic effect of chlorine dioxide, chlorite and chlorate aqueous solutions. *Huanjing Huaxue*, 21(4), 412–414. (in Chinese)
 44. Ishidate, M., Sofuni, T., Yoshikawa, K., et al. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and Chemical Toxicology*, 22(8), 623–636.
 45. Wang, L., Huang, J.-L., & Li, B.-X. (2002). Micronucleus test of chlorine dioxide and by-products chlorite and chlorate in water. *Harbin Jianzhu Daxue Xuebao*, 35(1), 58–60. (in Chinese)
 46. Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T., et al. (1988). Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 26(6), 487–500.
 47. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1980). Kinetics of chlorine dioxide and effects of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 431–449.
 48. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1982). Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, 46, 19–23.
 49. Scatina, J., Abdel-Rahman, M. S., Gerges, S. E., et al. (1984). Pharmacodynamics of Alcide, a new antimicrobial compound, in rat and rabbit. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4, 479–484.

50. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4), 261–267.
51. Krishnan, K., Andersen, M. E., Clewell, H. J., III, et al. (1994). Physiologically based pharmacokinetic modeling of chemical mixtures. In R. S. H. Yang (Ed.), *Toxicology of chemical mixtures: Case studies, mechanisms, and novel approaches* (pp. 399–437). Academic Press.
52. Clewell, H. J., III, & Andersen, M. E. (1985). Risk assessment extrapolations and physiological modeling. *Toxicology and Industrial Health*, 1(4), 111–131.
53. Andersen, M. E., & Krishnan, K. (1994). Relating in vitro to in vivo exposures with physiologically based tissue dosimetry and tissue response models. In H. Salem (Ed.), *Animal test alternatives: Refinement, reduction, replacement* (pp. 9–25). Marcel Dekker.
54. Andersen, M. E., Clewell, H. J., III, Gargas, M. L., et al. (1987). Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 87, 185–205.
55. Leung, H.-W. (1993). Physiologically based pharmacokinetic modeling. In B. Ballentine, T. Marro, & P. Turner (Eds.), *General and applied toxicology* (Vol. 1, pp. 153–164). Stockton Press.
56. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vitro. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2(6), 1501–1510.
57. Ingram, P. R., Homer, N. Z., Smith, R. A., et al. (2003). The interaction of effects in vitro, in mammalian and in microbial cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 410(1), 121–133.

58. Harrington, R. M., Shertzer, H. G., & Bercz, J. P. (1985). Effects of chlorine dioxide on the absorption and distribution of dietary iodide in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5, 672–678.
59. Colborn, T., & Clement, C. (Eds.). (1992). *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife-human connection*. Princeton Scientific Publishing.
60. Adlercreutz, H. (1995). Phytoestrogens: Epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environmental Health Perspectives*, 103(Suppl. 7), 103–112.
61. Livingston, A. L. (1978). Forage plant estrogens. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4, 301–324.
62. Mayr, U., Butsch, A., & Schneider, S. (1992). Validation of two in vitro test systems for estrogenic activities with zearalenone, phytoestrogens and cereal extracts. *Toxicology*, 74, 135–149.
63. U.S. Environmental Protection Agency. (1997). *Special report on environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis* (EPA/630/R-96/012). Risk Assessment Forum.
64. Berger, G. S. (1994). Epidemiology of endometriosis. In G. S. Berger (Ed.), *Endometriosis: Advanced management and surgical techniques*. Springer-Verlag.
65. Giwercman, A., Carlsen, E., Keiding, N., et al. (1993). Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: A review. *Environmental Health Perspectives*, 101(Suppl. 2), 65–71.
66. Hoel, D. G., Davis, D. L., Miller, A. B., et al. (1992). Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries, 1969–1986. *Journal of the National Cancer Institute*, 84(5), 313–320.

67. Guzelian, P. S., Henry, C. J., & Olin, S. S. (Eds.). (1992). *Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment* (pp. VI–XI). International Life Sciences Institute Press.
68. National Research Council. (1993). *Pesticides in the diets of infants and children*. National Academy Press.
69. Harrington, R. M., Romano, R. R., & Irvine, L. (1995). Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *Journal of the American College of Toxicology*, *14*(2), 108–118.
70. National Academy of Sciences/National Research Council. (1989). Report of the oversight committee. In *Biologic markers in reproductive toxicology*. National Academy Press.
71. Dalhamn, T. (1957). Chlorine dioxide. *AMA Archives of Industrial Health*, *15*(2), 101–107.
72. Haller, J. F., & Northgraves, W. W. (1955). Chlorine dioxide and safety. *TAPPI*, *38*, 199–202.
73. Paulet, G., & Desbrouesses, S. (1970). On the action of chlorine dioxide at low concentrations on laboratory animals. *Archives des Maladies Professionnelles*, *31*, 97–106.
74. Paulet, G., & Desbrouesses, S. (1972). On the toxicology of chlorine dioxide. *Archives des Maladies Professionnelles*, *33*, 59–61.
75. Paulet, G., & Desbrouesses, S. (1974). Action of a discontinuous exposure to chlorine dioxide (ClO₂) on the rat. *Archives des Maladies Professionnelles*, *35*, 797–804.
76. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matsushima, Y., et al. (1984). Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. *Cancer Letters*, *24*, 299–304.

77. Exner-Freisfeld, H., Kronenberger, H., Meier-Sydow, J., et al. (1986). Intoxication from bleaching with sodium chlorite: The toxicology and clinical course. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, *111*, 1927–1930. (In German; English abstract)
78. Elkins, H. B. (1959). *The chemistry of industrial toxicology* (2nd ed., pp. 89–90). John Wiley & Sons.
79. Ferris, B. G., Burgess, W. A., & Worcester, J. (1967). Prevalence of chronic respiratory disease in a pulp mill and a paper mill in the United States. *British Journal of Industrial Medicine*, *24*, 26–37.
80. Gloemme, J., & Lundgren, K. D. (1957). Health hazards from chlorine dioxide. *AMA Archives of Industrial Health*, *16*, 169–176.
81. Kennedy, S. M., Enarson, D. A., Janssen, R. G., et al. (1991). Lung health consequences of reported accidental chlorine gas exposure among pulp mill workers. *American Review of Respiratory Disease*, *143*(1), 74–79.
82. Meggs, W. J., Elsheik, T., Metzger, W. J., et al. (1996). Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *Clinical Toxicology*, *34*(4), 383–396.
83. Federal Research in Progress. (2003). *Chlorine dioxide*. Dialog Information Service, Inc.
84. U.S. Environmental Protection Agency. (2002). *National primary drinking water regulations: Maximum contaminant levels for disinfection byproducts* (40 CFR §141.64).
85. U.S. Environmental Protection Agency. (2002). *National primary drinking water regulations: Maximum residual disinfectant levels* (40 CFR §141.65).

86. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2002). *Toxicological profile for chlorine dioxide and chlorite* (Draft for public comment). U.S. Department of Health and Human Services.

РОЗДІЛ 5

ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ХЛОРАТУ

5.1 Короткий виклад

Хлорат – це побічний продукт дезінфекції (ДВР), який може утворюватися при використанні гіпохлориту

натрію, гіпохлориту кальцію, діоксиду хлору або електролітичного хлорування на місці (OSEC) для дезінфекції [1].

Існує законодавча вимога ЄС до водопостачальних компаній мінімізувати утворення хлорату в питній воді на рівні 0,25 мг/л. Однак, дані щодо концентрації хлорату, що утворюються у водопровідній воді, обмежені.

Контроль за вмістом хлорату в питній воді здійснюється через національні умови використання OSEC та вимоги до діоксиду хлору згідно з Британським стандартом для гіпохлориту натрію. Цей контроль має гарантувати тимчасове рекомендоване значення для хлорату, встановлене ВООЗ (0,7 мг/л). У нещодавній спільній доповіді Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН та Експертного комітету ВООЗ з харчових добавок запропоновано прийнятну добову норму споживання 10 мкг/кг маси тіла (BW) для хлорату через його гостру токсичність. Використовуючи стандартні припущення, це відповідатиме значенню $\sim 0,3$ мг/л для хлорату, що нижче чинних тимчасових рекомендацій ВООЗ 0,7 мг/л. Крім того, Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) нещодавно переглянуло питання про те, чи є досяжним стандартний MRL 0,01 мг/кг, який застосовується до всіх харчових продуктів та кормів для хлорату на даний момент. Воно дійшло висновку, що рівень 95-го перцентилю даних про виявлення, що відображає рівням, які реально досяжні за умови використання належної виробничої практики, слід використовувати як тимчасовий MRL. Це може вплинути на значення для питної води, визначене ЄС [1].

В Англії та Уельсі було проведено програму досліджень для визначення концентрації хлорату та хлориту в кінцевих водах та впливу умов зберігання дезінфікуючих засобів на їх утворення. Дані про

концентрацію хлорату з 379 водоочисних споруд (ВОС) були отримані від водопровідних компаній. Крім того, було відібрано проби зі 129 ВОС, що включали такі типи дезінфекції: 56 гіпохлоритом натрію, 43 очисними розчинами (OSEC), 12 газоподібним хлором (первинний дезінфікуючий засіб) з УФ (вторинний), 7 газоподібним хлором, 10 з УФ-обробкою, первинна обробка гіпохлоритом натрію (залишковий засіб) та один гіпохлорит кальцію. З них OSEC та гіпохлорит натрію становили найбільший ризик утворення хлорату у значних концентраціях.

З протестованих ВОС вихідна вода для кожної ВОС складалася з 55% ґрунтових вод, 36% поверхневих вод та 8% зі змішаних джерел. Концентрацію хлорату та хлориту в кінцевій воді та дезінфікуючих розчинах, що зберігалися, визначала акредитована лабораторія. Хлорит не був виявлений вище межі виявлення 1,0 мкг/л у жодному з кінцевих зразків води.

У цьому опитуванні, яке було спрямоване на ділянки з високим ризиком, у жодній пробі не виявлено перевищення рекомендоване значення ВООЗ 700 мкг/л для хлорату. Однак 23,5% кінцевих проб води перевищили запропоноване значення 250 мкг/л. Це спостерігалось у 60% опитаних водопостачальних компаній. Натомість, коли використовувалося середнє значення за місцем розташування, лише 9,3% точок відбору проб води перевищили це значення. Типами дезінфікуючих засобів, які найчастіше перевищували 250 мкг/л, були OSEC (N = 77) та гіпохлорит натрію (N = 65) за даними 2018 року. Дані, зібрані від водопостачальних компаній з 2012 по 2017 рік, також були розглянуті з точки зору відповідності запропонованому значенню 250 мкг/л. Якщо припустити, що в Англії та Уельсі 126, 43 та 166 водопостачальних станцій використовують для дезінфекції газоподібний хлор,

OSEC та гіпохлорит натрію відповідно, то національна «відповідність» 250 мкг/л становить 100% зразків для газоподібного хлору, 97,15% для OSEC та 95,1% для дезінфекції гіпохлоритом натрію. Загальна «відповідність» розраховується як 96,34%. Більшість перевищень у 2018 році для цих типів дезінфекційних засобів були пов'язані з обробкою поверхневих вод та відповідними вищими дозами дезінфекційних засобів, які використовувалися на цих водопостачальних станціях. Кілька точок дозування хлору (наприклад, додаткові точки для боротьби з марганцем) сприяли підвищенню рівня хлорату на деяких водопостачальних станціях [1].

Концентрації хлорату були вищими влітку (червень-вересень) на відміну від зимових місяців (жовтень-лютий). Водоочисні системи, що використовували гіпохлорит натрію, мали вищі середні значення хлорату влітку у порівнянні із зимовими місяцями, що свідчить про залежність утворення хлорату від концентрації розчинів, що зберігаються, та температури під час зберігання. У розчинах гіпохлориту натрію утворення хлорату залежить від концентрації гіпохлориту натрію. Розчини гіпохлориту, що пройшли випробування, слабкі (1-2% гіпохлориту натрію), тому не розкладаються суттєво на хлорат протягом коротких періодів часу (близько 1 дня). Спостерігався зв'язок між тривалим часом перебування гіпохлориту натрію та утворенням хлорату.

Окрім відбору проб з водоочисних систем, було відібрано проби з 10 великих будівель, які використовують діоксид хлору для боротьби з легіонелою. Рівень хлорату у воді, обробленій діоксидом хлору, коливався від < 2 до 3736 мкг/л з медіаною 157 мкг/л, тоді як рівень хлориту коливався від < 1 до 597,3 мкг/л з медіаною < 1 мкг/л.

Перед дезінфекцією діоксидом хлору також було відібрано зразки, і було зрозуміло, що цей дезінфікуючий

засіб може значно збільшити концентрацію хлорату та хлориту. Утворення хлорату та хлориту було залежним від місця, і оптимізація дозування діоксиду хлору може бути використана для зниження рівнів на тих місцях, де рівень був вищим [1].

Зрештою, пропонується провести дослідження для розробки та калібрування кінетичних моделей для визначення потенціалу утворення хлорату, коли нові розчини гіпохлориту додаються до старих (резервуари постійно «доливаються»).

Ступінь дотримання будь-якого стандарту щодо хлорату залежатиме від використовуваного типу дезінфекції, часу зберігання, температури зберігання та концентрації використовуваних розчинів гіпохлориту. Комунальні підприємства в тепліших регіонах та у віддалених районах з меншими підприємствами, а також ті, що використовують гіпохлорит натрію, найбільше ризикують щодо введення низького максимального рівня забруднюючих речовин. Ті об'єкти, які мають буферне хлорування, або великі будівлі, які містять вторинну дезінфекцію з використанням діоксиду хлору, представляють додатковий фактор ризику. Це пов'язано з адитивним ефектом концентрацій хлорату від етапу вторинного хлорування.

Рекомендується додатковий моніторинг установок вторинної дезінфекції.

Наслідки цього дослідження полягають у тому, що водопостачальні компанії повинні будуть вжити заходів, якщо буде впроваджено такий норматив хлорату. Щоб продемонструвати відповідність національним умовам використання, компанії повинні проводити моніторинг на всіх об'єктах OSEC. Також було б доцільно проводити додатковий моніторинг на місцях, де використовується гіпохлорит натрію [1].

5.2 Короткий опис небезпеки

Хлорат натрію – це неселективний гербіцид та дефоліант, який використовується як попередник для утворення діоксиду хлору під час обробки води. Він має сильні окислювальні властивості. Активний інгредієнт легко поглинається через листя та коріння. Ефективним засобом є як листове, так і ґрунтове внесення [2].

Профіль гострої токсичності відповідає категорії ІН/ІV без ознак потенціалу сенсibiliзації шкіри. У довгострокових дослідженнях з повторним дозуванням основним органом-мішенню була щитовидна залоза. У дослідженні субхронічної токсичності на щурах (дозування через питну воду) було відзначено виснаження колоїду у фолікулярних клітинах щитовидної залози. Рівень експозиції до граничного впливу на щитовидну залозу становив 100 мкг/кг/день. Анемія зі зниженням кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та відсотка гематокриту спостерігалася при рівні впливу 1000 мкг/кг/день. У дослідженні на приматах після 8 тижнів експонування дозою 54 мкг/кг/день не було виявлено жодного помітного впливу на рівень тироксину в сироватці крові. Експонування в дозі 150 мкг/кг/день у дослідженні NTP на щурах призвело до зниження рівня тироксину та трийодтироніну в сироватці крові та підвищення рівня тиреотропного гормону протягом перших чотирьох днів впливу. Ефект значною мірою зник після 3 тижнів впливу. Гіпертрофія фолікулярних клітин була відзначена при гістопатологічному дослідженні при рівні експонування 90 мкг/кг/день через 14 тижнів. Цей ефект зберігався протягом 2-річного періоду експонування на рівні 4 мкг/кг/день. Гістологічні ураження щитовидної залози були очевидні при рівнях експонування нижчих, ніж ті, при яких

спостерігалися будь-які порушення концентрації гормонів щитовидної залози в сироватці крові. Збільшення частоти фолікулярноклітинної аденоми/карциноми спостерігалося при рівні експонування 75 мг/кг/день. У мишей спостерігалося збільшення частоти фолікулярноклітинної аденоми/карциноми щитовидної залози, гранульоклітинних аденом/карцином яєчників та аденом/карциноми острівців підшлункової залози при рівні експонування 95 мг/кг/день. Непухлинний ефект гіперплазії кісткового мозку був очевидним при рівні експонування 5 мг/кг/день. У батареї генотоксичності одне з досліджень пошкодження ДНК вказало на можливу позитивну відповідь. Інші шість досліджень у батареї не продемонстрували такого потенціалу [2].

Хлорат натрію класифікується як «ймовірно не канцерогенний для людини в дозах, що не змінюють гомеостаз гормонів щитовидної залози». Ця класифікація відповідає заключенню ЕРА «Оцінка пухлин фолікулярних клітин щитовидної залози», яке стверджує, що немутагенні пестициди, що викликають підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) та пухлини фолікулярних клітин у щурів, класифікуються як ймовірно не канцерогенні для людини в дозах, що не змінюють гомеостаз гормонів щитовидної залози.

У дослідженнях токсичності для розвитку плода на щурах та кроликах при максимальних рівнях експонування 1000 та 475 мг/кг/день відповідно не було відзначено жодного впливу на розвиток плода. У репродуктивному дослідженні двох поколінь щурів батьківський NOEL становив 70 мг/кг/день, при цьому при 500 мг/кг/день жодного впливу на репродуктивні показники не було відзначено.

Хлорат натрію швидко всмоктувався зі шлунково-кишкового тракту з періодом напіввиведення 1,74 години.

Екскреція демонструвала двофазний режим зі швидким періодом напіввиведення 6 годин та повільною фазою виведення 36,7 години, переважно з сечею. Сорок відсотків виводилося протягом 72 годин у вигляді радіоактивно мічених фрагментів Cl^- , ClO_2^- та ClO_3^- . В іншому випадку радіоактивна мітка розподілялася по тканинах/органах.

Дослідження гострої та субхронічної нейротоксичності, а також дослідження імунотоксичності хлорату натрію не проводилися. Наразі їх не проводять, оскільки в дослідженнях субхронічної токсичності на щурах не було відзначено кінцевих точок, які б свідчили про те, що нервова або імунна системи зазнали значного впливу хлорату натрію.

Особливі кінцеві точки токсичності були відзначені в епізодах гострого отруєння у людей. Вони характеризуються утворенням метгемоглобінемії, гемолізом та нирковою недостатністю. Ці ефекти були очевидні при рівні експонування приблизно 3 г/кг [2].

5.3 Дослідження токсичності та канцерогенності хлорату натрію [3]

Хлорат натрію міститься як стабільний побічний продукт у питній воді, знезараженій діоксидом хлору.

Хлорат натрію був номінований на дослідження Агентством з охорони навколишнього середовища США (USEPA) через широке вживання обробленої питної води споживачами та відсутність даних про канцерогенність.

Введення хлорату натрію не призвело до жодних клінічних ознак токсичності та не мало суттєвого впливу на масу тіла або споживання води щурами обох статей. Щитоподібна залоза вважалася органом-мішенню для хлорату натрію у 3-тижневому дослідженні через значно підвищену частоту гіпертрофії фолікулярних клітин

щитоподібної залози у самців та самок при концентрації 500 мг/л або більше.

Введення хлорату натрію самцям та самкам щурів спричинило значне, пов'язане з концентрацією, зниження рівнів трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4) у сироватці крові, а також значне підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові, що було помітно до 4-го дня та зберігалось протягом 3-го тижня 2-річного дослідження. Вищі концентрації циркулюючого ТТГ, здається, ефективно відновили концентрації Т3 та Т4 майже до контрольних рівнів до 14-го тижня у всіх групах, що отримували вплив. До 14-го тижня концентрація ТТГ у сироватці крові у щурів при концентрації 2000 мг/л значно знизилася з пікових рівнів, що спостерігалися на 3-му тижні, але залишалася дещо підвищеною порівняно з контрольними тваринами. Рівень гормонів може повернутися до норми через гомеостатичне компенсаторне збільшення проліферації клітин з подальшим виробленням гормонів щитоподібної залози.

Hood et al. (1999) (1999) продемонстрували, що невелике підвищення рівня ТТГ у сироватці крові (від 10 до 20 нг/мл) може бути достатнім для стимуляції проліферації клітин щитоподібної залози та її росту. Фактично, у кількох щурів, які пройшли спеціальне дослідження, щитоподібні залози збільшилися на 14-тижневому обстеженні, що свідчить про посилення росту клітин. Хоча рівні гормонів щитоподібної залози не вимірювалися після 14-го тижня, було показано, що хронічна стимуляція щитоподібної залози ТТГ підвищує сприйнятливість щурів до пухлин фолікулярного походження в довгострокових біологічних аналізах [4].

Значні зміни рівня гормонів у сироватці крові спостерігалися протягом кількох днів після впливу, що є раннім доказом того, що хлорат натрію порушує

гіпоталамо-щитоподібно-гіпофізарну вісь. Bercz et al. [5] повідомили, що вплив діоксиду хлору, але не хлорату, на африканських зелених мавп призвів до зниження рівня T4 у сироватці крові. У наступному дослідженні Harrington et al. [6] відзначили зниження рівня T4 як у щурів Sprague-Dawley, так і у африканських зелених мавп, яких піддавали впливу питної води, що містила 0,1 г/л діоксиду хлору.

Зниження рівня T4 було пов'язане зі збільшенням зв'язування харчового йодиду з тканинами та вмістом шлунково-кишкового тракту.

Ці спостереження призвели до гіпотези, що діоксид хлору окислює йодид у їжі до реакційноздатних сполук, які зв'язуються з тканинами травного тракту, запобігаючи всмоктуванню йодиду з їжі.

Цей ефект призводить до функціонального стану дефіциту йоду, що сприяє підвищеному поглинанню йодиду щитовидною залозою.

У 2-річному дослідженні на щурах спостерігалися позитивні тенденції щодо випадків фолікулярно-клітинної карциноми щитовидної залози у самців та фолікулярно-клітинної аденоми або карциноми (разом) у самців та самок. Частота випадків фолікулярно-клітинної аденоми, карциноми та аденоми або карциноми (разом) у самців та самок з концентрацією 2000 мг/л перевищила історичні діапазони для контрольної групи питної води. Спостерігалися додаткові ефекти з боку щитовидної залози, включаючи зміни рівня гормонів щитовидної залози, гіпертрофію фолікулярних клітин у самців та самок у 3-тижневому дослідженні, гіпертрофію фолікулярних клітин через 3 та 14 тижнів у спеціальних дослідницьких щурів, а також збільшення частоти гіпертрофії фолікулярних клітин у всіх групах самців, що зазнали впливу, та у самок з концентрацією 1000 та 2000 мг/л у 2-річному дослідженні.

Крім того, частота гіпертрофії фолікулярних клітин значно зросла у самок мишей з концентрацією 2000 мг/л. На основі цих даних було визнано, що збільшення частоти новоутворень щитовидної залози пов'язане з впливом хлорату натрію.

Механізм, за допомогою якого хлорат натрію індукує аденоми та карциноми фолікулярних клітин щитоподібної залози, не визначено. Хлорат може опосередковано або безпосередньо впливати на поглинання йодиду, подібно до діоксиду хлору або перхлорату відповідно, що призводить до стимуляції проліферації фолікулярних клітин щитоподібної залози, опосередкованої ТТГ, внаслідок зниження рівня Т3 та Т4.

Хлорат натрію не був мутагенним у кількох штаммах *Salmonella typhimurium*, з екзогенною метаболічною активацією або без неї, та не індукував хромосомні аберації в кістковому мозку мишей CD-1 [7] або мікроядерні еритроцити в периферичній крові мишей B6C3F1. Тому малоймовірно, що хлорат натрію індукує пухлини фолікулярних клітин щитоподібної залози через прямий генотоксичний механізм. Однак хлорат натрію потенційно може змінювати гени через окислювальне пошкодження.

Дослідники USEPA провели 90-денне дослідження хлорату натрію, який вводили з питною водою самцям щурів F344 та мишей B6C3F1 [8]. Однак гематологічні та клінічні хімічні дані не були включені до цього дослідження. З цієї причини NTP ініціювала 3-тижневе дослідження хлорату натрію для збору гематологічних та клінічних хімічних даних на 4-й та 22-й дні, що є ранніми термінами для збору цих даних у 13-тижневих дослідженнях токсичності NTP. Гематотоксичність, насамперед утворення метгемоглобіну, є характерним симптомом отруєння хлоратом у людей та тварин,

включаючи коней, свиней, корів, овець, курей та собак [9]. Хлорат натрію окислює гемоглобін (Fe^{2+}) до гемоглобіну (Fe^{3+} або метгемоглобіну), який не здатний зв'язувати кисень. Утворенню метгемоглобіну запобігає відновлення Fe^{3+} до Fe^{2+} метгемоглобінредуктазою. У 3-тижневому дослідженні з хлоратом натрію спостерігався мінімальний вплив на гематологічні показники у щурів. Ефекти були подібними до тих, що повідомлялися раніше [10-12]. Однак у 3-тижневих дослідженнях не було виявлено жодного впливу на утворення метгемоглобіну у щурів або мишей. Еритроцити щурів та мишей мають високі показники метгемоглобінредуктази порівняно з еритроцитами людини [13], причому активність у миші в 9,5 рази вища порівняно з еритроцитами людини. Також не було жодних доказів подальшого пошкодження нирок, описаного у інших видів, включаючи людей, отруєних хлоратом натрію. Хоча в 3-тижневих дослідженнях гематологічних ефектів не спостерігалось, непухлині ураження кровотворної системи були очевидні в 2-річних дослідженнях на щурах та мишах. Частота гіперплазії кісткового мозку була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах 1000 та 2000 мг/л, та у всіх групах самок мишей, що отримували препарат, порівняно з контрольними групами. Проліферація гемопоетичних клітин селезінки була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах 2000 мг/л. Хоча тяжкість уражень була від мінімальної до легкої, ці ураження вважалися пов'язаними з введенням хлорату натрію та вказували на потенційну гематотоксичність.

У 3-тижневих та 2-річних дослідженнях на щурах не було смертей, пов'язаних з впливом хлорату натрію.

Введення хлорату натрію не призвело до жодних клінічних ознак токсичності та не мало суттєвого впливу на масу тіла самців або споживання води мишами обох

статей. Самці мишей, можливо, були здатні переносити дещо вищі концентрації хлорату натрію. Органомішеннями для хлорату натрію у 2-річному дослідженні були острівці підшлункової залози та щитовидна залоза у самок мишей. Щитовидна залоза вважалася органомішенню для токсичності хлорату натрію через збільшення частоти гіпертрофії фолікулярних клітин у самок мишей при дозі 1000 та 2000 мг/л; частота значно збільшилася при дозі 2000 мг/л. Не було жодних доказів впливу на щитовидну залозу у самців чи самок мишей після 3 тижнів впливу.

Кілька аргументів підтверджують зв'язок новоутворень острівців підшлункової залози з введенням хлорату натрію. Спонтанні пухлини клітин острівців підшлункової залози рідко зустрічаються у мишей B6C3F1 [14]. У 2-річному дослідженні на мишах спостерігалася позитивна тенденція щодо частоти виникнення аденоми або карциноми острівців підшлункової залози (комбінованої) у самок.

Частота виникнення аденоми та аденоми або карциноми (комбінованої) у групі 2000 мг/л перевищила історичний діапазон НТР для контрольної групи з питною водою. Однак частота цих уражень не збільшилася у самців мишей. Крім того, частота гіперплазії острівців підшлункової залози значно не збільшилася у мишей обох статей, що зазнали впливу. На основі цих даних, відповідь клітин острівців підшлункової залози у самок мишей вважалася неоднозначною знахідкою. Лише одне інше дослідження НТР, 2,4- та 2,6-толуол диізоціанат [15], продемонструвало чіткі або деякі докази канцерогенності у самок щурів на основі збільшення частоти виникнення аденом острівців підшлункової залози.

За умов цього 2-річного дослідження питної води були отримані деякі докази канцерогенної активності

хлорату натрію у самців та самок щурів F344/N, що ґрунтувалося на збільшенні випадків новоутворень щитоподібної залози. Не було виявлено жодних доказів канцерогенної активності хлорату натрію у самців мишей B6C3F1, які зазнали впливу 500, 1000 або 2000 мг/л. Були сумнівні докази канцерогенної активності хлорату натрію у самок мишей B6C3F1, що ґрунтувалися на незначному збільшенні випадків новоутворень острівців підшлункової залози. Вплив хлорату натрію призвів до непухлинних уражень щитоподібної залози самців та самок щурів і самок мишей, кісткового мозку самців та самок мишей, а також селезінки самців щурів [3].

Література

1. Cranfield Water Science Institute. (2019). *Chlorate in drinking water* (Defra WT2209, DWI70/2/316). 109 p.
2. California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, Human Health Assessment Branch. (2024). *Summary of toxicological data: Sodium chlorate* (Original: 12/8/98; Revised: 7/23/24, T240723). 18 p.
3. U.S. National Toxicology Program. (2005). *Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)* (NTP TR-517). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.
4. Hood, A., Liu, J., & Klaassen, C. D. (1999). Effects of phenobarbital, pregnenolone-16 α -carbonitrile, and propylthiouracil on thyroid follicular cell proliferation. *Toxicological Sciences*, 50, 45–53.

5. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, *46*, 47–55.
6. Harrington, R. M., Shertzer, H. G., & Bercz, J. P. (1986). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *19*, 235–242.
7. Meier, J. R., Bull, R. J., Stober, J. A., & Cimino, M. C. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, *7*, 201–211.
8. Hooth, M. J., DeAngelo, A. B., George, M. H., Gaillard, E. T., Travlos, G. S., Boorman, G. A., & Wolf, D. C. (2001). Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. *Toxicologic Pathology*, *29*, 250–259.
9. Gregory, D. G., Miller, S., & Whaley, M. W. (1993). Chlorate toxicosis in a group of swine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *5*, 494–496.
10. Couri, D., & Abdel-Rahman, M. S. (1980). Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, *3*, 451–460.
11. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1985). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, *6*, 105–113.

12. McCauley, P. T., Robinson, M., Daniel, F. B., & Olson, G. R. (1995). The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18, 185–199.
13. Smith, R. P. (1996). Toxic responses of the blood. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. McGraw-Hill.
14. Boorman, G. A., & Sills, R. C. (1999). Exocrine and endocrine pancreas. In R. R. Maronpot (Ed.), *Pathology of the mouse* (pp. 185–205). Cache River Press.
15. National Toxicology Program (NTP). (1986). *Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4 (80%) and 2,6 (20%) toluene diisocyanate (CAS No. 26471-62-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)* (Technical Report Series No. 251; NIH Publication No. 86-2507). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

5.4 Вплив хлорату на здоров'я

У звіті EPA [1] представлено короткий виклад впливу хлорату на здоров'я та визначення його безпечного рівня (health reference level HRL).

5.4.1 Короткий виклад впливу на здоров'я

Дані щодо перорального вживання хлорату у людей доступні зі звітів про випадки отруєнь та клінічних досліджень. Дози >100 мг/кг хлорату натрію зазвичай є смертельними для людей [2]. Найменша доза хлорату натрію, яка, за повідомленнями, була смертельною, становила 7500 мг (107 мг/кг для дорослої людини вагою

70 кг), причому у двох звітах зазначено, що 10 000 мг (143 мг/кг для дорослої людини вагою 70 кг) є смертельною дозою, а в одному звіті зазначається, що «енергійне лікування врятувало одну людину, яка проковтнула близько 40 000 мг» хлорату натрію [2]. Токсичні дози хлорату натрію можуть спричинити подразнення шлунково-кишкового тракту, гемоліз, метгемоглобінемію, гемоглобінурію, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, ціаноз та ниркову недостатність [2-4]. У контрольованому клінічному дослідженні хлорату [5, 6] у суб'єктів, які вживали літр води, що містить 0,01-2,4 мг хлорату, кожні три дні протягом 16 днів, спостерігалися невеликі, але статистично значущі зміни середніх показників групи для сироваткового білірубіну, заліза та метгемоглобіну, які були в межах норми для кожного параметра.

Khan et al. [7] провели короткострокове дослідження на самцях щурів F344, які отримували щоденні дози хлорату натрію протягом семи днів поспіль. Спостерігалось дозозалежне зниження запасів тиреоглобуліну, білка, з якого синтезуються гормони щитовидної залози. Рівень без спостережуваного побічного ефекту (NOAEL) хлорату становив 2,60 мг/кг/день, а найнижчий рівень спостережуваного побічного ефекту (LOAEL) 12,3 мг/кг/день. Гормони щитовидної залози мають коротший період напіввиведення у людей, ніж у щурів, що робить їх більш чутливими [8]. Однак це дослідження викликає занепокоєння щодо впливу на щитовидну залозу від короткочасного впливу хлорату, особливо при одночасному впливі перхлорату. У дослідженні Khan et al. [7] суміш хлорату в дозі мг/кг/день з перхлоратом у дозі 0,9 мг/кг/день призвела як до виснаження колоїдів, так і до значного зниження рівня тироксину в сироватці крові. Хлорит також пов'язаний з

впливом на гормони щитовидної залози, причому рівні NOAEL вищі (20 мг/кг/день, 30 мг/кг/день), ніж ті, що спостерігаються для хлорату [9, 10]. Дослідження впливу суміші хлорату та хлориту на гормони щитовидної залози не було виявлено.

Основні наслідки субхронічного та хронічного впливу хлорату натрію на тварин полягають у впливі на кров та щитовидну залозу. Субхронічні дослідження на щурах показали зниження рівня гемоглобіну, гематокриту та кількості еритроцитів (RBC) [11-13]. У щурів після 90-денного впливу спостерігалось серйозне виснаження колоїдної системи щитовидної залози, гіпертрофія та гіперплазія фолікулярних клітин [14]. У хронічному дослідженні [15] повідомлялося про гіпертрофію та мінералізацію фолікулярних клітин щитовидної залози, а також гіперплазію кісткового мозку у щурів та гіперплазію кісткового мозку та гранульозоклітин яєчників у мишей. Ці дослідження на тваринах надають чіткі та послідовні докази того, що субхронічний та хронічний вплив хлорату призводить до впливу на кров та щитовидну залозу.

Єдиним довгостроковим дослідженням канцерогенності хлорату на тваринах є 2-річний біологічний аналіз хлорату натрію у питній воді на щурах та мишах [15]. Протягом 2 років піддавали впливу хлорату натрію на самців та самок щурів у концентраціях 0, 125, 1000 або 2000 мг/л, а на самців та самок мишей – 0, 500, 1000 або 2000 мг/л. У висновку сказано, що існують 1) деякі докази канцерогенності у самців та самок щурів, засновані на збільшенні частоти новоутворень щитовидної залози; 2) сумнівні докази канцерогенності у самок мишей, засновані на незначному збільшенні частоти новоутворень острівців підшлункової залози та 3) відсутність доказів канцерогенності у самців мишей.

Це дослідження [15] було визначено для

встановлення референтної дози (RfD) 0,03 мг/кг/день для хлорату [2]. RfD було отримано за допомогою методу контрольної дози (BMD) та на основі контрольного рівня дози (BMDL) 28 мг/л у вигляді хлорату натрію (22 мг/л у вигляді хлорату) для посилення гіпертрофії фолікулярних клітин як критичного ефекту. Концентрація 22 мг/л відповідає дозі 0,9 мг/кг/день для хлорат-іона [2]. При визначенні RfD було застосовано чистий коефіцієнт невизначеності (UF), що дорівнює 30. Це складалося з коефіцієнта невизначеності (UF) 10 для міжлюдської варіабельності для потенційно чутливих осіб за відсутності інформації про варіабельність реакції у людей та UF 3 для міжвидової невизначеності, оскільки у щурів спостерігається підвищена активність тиреоїдно-гіпофізарної осі [8, 16], що модулює застосовність ефектів щитовидної залози у щурів при екстраполяції на людей. UF 1 було призначено для коригування LOAEL до NOAEL, оскільки для встановлення RfD використовувався підхід BMDL; UF 1 для екстраполяції від субхронічної до хронічної, оскільки використовувалося хронічне дослідження; та UF 1 для невизначеностей бази даних, оскільки база даних хлорату включає субхронічні, хронічні, дослідження розвитку та репродуктивної функції.

Хлорат натрію класифікується як «малоймовірно канцерогенний для людини в дозах, що не змінюють гомеостаз гормонів щитовидної залози» [2]. Ця класифікація відповідає політиці ЕРА «Оцінка пухлин фолікулярних клітин щитовидної залози» [17], яка стверджує, що немутагенні пестициди, що викликають підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) та пухлини фолікулярних клітин у щурів, класифікуються як такі, що навряд чи є канцерогенними для людини в дозах, що не змінюють гомеостаз гормонів щитовидної залози [2]. Хлорат натрію вважається немутагенним на основі

негативних результатів більшості аналізів генних мутацій *in vitro* та *in vivo*, включаючи тести на генні мутації на бактеріях та клітинах легень китайського хом'яка, а також тести на мікроядерні та хромосомні пошкодження в кістковому мозку миші [2]. Кількісна оцінка ризику раку для хлорату не проводилася, оскільки хлорат натрію класифікується як такий, що навряд чи є канцерогенним для людини в дозах, що порушують гомеостаз щитовидної залози, але навряд чи в дозах, які цього не роблять. Таким чином, захист, що надається RfD, також буде захисним від раку.

ЕРА також оцінювало, чи доступна медична інформація щодо потенційного впливу на дітей та/або інші чутливі групи населення. У дослідженнях розвитку хлорату натрію у щурів та кроликів, включаючи дослідження репродукції двох поколінь на щурах, не спостерігалось жодної пренатальної чи постнатальної чутливості чи сприйнятливості. Однак дані свідчать про те, що може виникнути занепокоєння щодо розвитку потомства через вплив неорганічного хлорату на функцію щитовидної залози у щурів [2]. Хлорат є одним з багатьох неорганічних іонів, які можуть перешкоджати засвоєнню йоду щитовидною залозою, але хлорат не є дуже ефективним у цьому відношенні [18].

Хлорат здатний викликати гемоліз у дозах, що перевищують рекомендовану дозу (RfD). Таким чином, особи з низьким рівнем еритроцитів, такі як особи з анемією, можуть бути особливо чутливими до хлорату натрію. Невідома наявність відмінності до гемолітичного ефекту хлорату плода чи новонародженого у порівнянні із дорослими [19]. Дані Національного опитування щодо здоров'я 1994 року [20] свідчать про те, що в США близько 5 мільйонів людей страждають від тієї чи іншої форми анемії. Близько 3-5 % населення можуть мати спадковий

дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД), що збільшує ризик розвитку метгемоглобінемії, причому чоловіки чутливіші, ніж жінки [21]. Крім того, близько 1 % можуть мати форму спадкової метгемоглобінемії [22]. Кожен з цих станів сприяє низькому вмісту еритроцитів у популяції, що робить їх більш чутливими до хлорату, ніж населення загалом.

Особи, які одночасно піддаються впливу інших іонів, що знижують поглинання йоду щитовидною залозою (наприклад, перхлорат) або викликають метгемоглобінемію та низький рівень еритроцитів (наприклад, нітрати або нітрити), можуть бути більш чутливими до впливу хлорату [7], ніж загальна популяція.

5.4.2 Визначення контрольного рівня впливу на здоров'я

Для оцінки систем та популяцій, які піддаються впливу хлорату в питній воді з громадських систем водопостачання (public water systems PWSs), порівнювали дані моніторингу з концентрацією в питній воді, яка називається контрольним рівнем здоров'я (health reference level HRL). HRL – це концентрація, отримана на основі ризику, з якою порівнюються дані з PWSs, щоб визначити, чи зустрічається хлорат з частотою та на рівнях, що викликають занепокоєння щодо громадського здоров'я. HRL не є остаточними визначеннями щодо рівня забруднюючої речовини в питній воді, необхідного для захисту будь-якої конкретної популяції, і вони визначаються до розробки повної оцінки впливу.

Агентство з охорони навколишнього середовища США (EPA) розрахувало довгостроковий неканцерогенний рівень для питної води (HRL) на рівні 210 мкг/л для хлорату, використовуючи RfD (рекомендований дозовий

внесок) 0,03 мг/кг/день для дорослої людини вагою 70 кг, яка випиває 2 л питної води на день, та відносний внесок джерела за замовчуванням (relative source contribution RSC) 20 % [23]. Агентство планує оцінити вплив на здоров'я, пов'язаний з короткочасним впливом, як частину потенційних майбутніх регуляторних дій. EPA визначило HRL для хлорату, використовуючи підхід RfD, наступним чином:

$$\text{HRL (мг/л)} = [(\text{RfD} \times \text{BW})/\text{DWI}] \cdot \text{RSC}$$

Де:

RfD = Референтна доза (мг/кг/день)

BW = Маса тіла для дорослої людини, вважається, що становить 70 кілограмів (кг); для дитини, вважається, що вона становить 10 кг

DWI = Споживання питної води для дорослої людини, вважається, що становить 2 л/день (90-й перцентиль); для дитини, вважається, що це 1 л/день (90-й перцентиль)

RSC = Відносний внесок джерела, або рівень впливу, який, як вважається, виникає внаслідок питної води порівняно з іншими джерелами (наприклад, їжа, навколишнє повітря). За відсутності повної оцінки впливу, для розрахунку HRL використовується значення RSC за замовчуванням. Значення за замовчуванням базуються на Дереві рішень щодо впливу (Exposure Decision Tree) [24]. 20 % – це найконсервативніше RSC, яке використовується для визначення максимального рівня забруднення (MCLG) для питної води.

Хлорат потрапляє в харчові продукти, коли водопровідна вода, що містить хлорат, використовується для приготування їжі, коли сільськогосподарські культури обробляються хлоратом натрію як гербіцидом, а також коли діоксид хлору та/або гіпохлорити використовуються як дезінфікуючі засоби в харчовій промисловості [2, 25-27].

RfD для хлорату захищає від гострих змін гомеостазу щитовидної залози і, отже, вважається також захисним від онкогенності, а також інших хронічних та субхронічних несприятливих наслідків для здоров'я, обговорюваних у літературі [7, 14, 15].

5.4.3 Інформація щодо відносного внеску джерела (RSC) з питної води для хлорату

Наступні джерела даних можуть бути корисними для визначення RSC для хлорату відповідно до підходу дерева рішень EPA [24].

1. Рішення Управління пестицидних програм щодо права на ререєстрацію неорганічних хлоратів як пестицидів, що застосовуються до різних культур та в антимікробних засобах, та пов'язана документація [2, 25, 28].

2. Дані моніторингу з Третього регламенту моніторингу нерегульованих забруднювачів (UCMR 3) з водоочисних споруд та в системі розподілу.

3. Добре сплановане дослідження загального раціону, в якому аналізувався рівень хлорату в продуктах, приготованих на дистильованій воді, та в продуктах, приготованих на водопровідній воді, що містить відому кількість неорганічного хлорату [27]. Хоча дослідження проводилося в Японії, можливо узгодити дані, використовуючи результати про споживання харчових груп із США.

4. Продовження дослідження споживання їжі людьми в Сполучених Штатах (CSFII).

5. Опубліковане дослідження рівня хлорату в харчових добавках та підсилювачах смаку [29].

5.4.4 Додаткові дані щодо хлорату в сумішах DBP з епідеміологічних досліджень

Righi et al. [30] провели дослідження типу «випадок-контроль» у Північній Італії, щоб дослідити зв'язок між впливом хлориту, хлорату та тригалометанів (ТГМ) у питній воді та вродженими аномаліями. Загалом було досліджено 1917 випадків вроджених аномалій (нервової трубки, серця, діафрагми та черевної стінки, стравоходу, розщелини губи та піднебіння, дихальних шляхів, сечовивідних шляхів та хромосомних аномалій), що спостерігалися в період з 2002 по 2005 рік. Повідомлялося, що рівні впливу ТГМ були дуже низькими (середнє значення 3,8 мкг/л), і жодного надмірного ризику аномалій не було пов'язано з впливом ТГМ. Однак рівні хлориту (середнє значення 427 + 184 мкг/л) та хлорату (середнє значення 283 + 79 мкг/л) були відносно високими. Автори повідомили наступне. Жінки, які зазнали впливу хлориту на рівнях > 700 мкг/л, мали вищий ризик народження новонароджених з дефектами нирок (OR: 3,30; 95-відсотковий ДІ: 1,35-8,09), дефектами черевної стінки (OR: 6,88; 95-відсотковий ДІ: 1,67-28,33) та розщепленням піднебіння (OR: 4,1; 95-відсотковий ДІ: 0,98-16,8). Жінки, які зазнали впливу хлорату на рівнях > 200 мкг/л, мали вищий ризик народження новонароджених з обструктивними дефектами сечовивідних шляхів (OR: 2,88; 95-відсотковий ДІ: 1,09-7,63), розщепленням піднебіння (OR: 9,60; 95-відсотковий ДІ: 1,04-88,9) та розщепленням хребта (OR: 4,94; 95-відсотковий ДІ: 1,10-22). Автори зазначили, що це було перше дослідження, яке показало підвищений ризик різних вроджених аномалій, пов'язаних з впливом хлориту та/або хлорату з питної води, і що для підтвердження спостережуваних результатів необхідні подальші дослідження з використанням більших наборів даних.

У попередньому популяційному дослідженні типу

«випадок-контроль» з того ж регіону Aggazzotti et al. [31] досліджували зв'язок між побічними продуктами хлорування та несприятливими наслідками вагітності. Побічними продуктами хлорування, дослідженими в цьому дослідженні, були хлорат і хлорит, а також загальні та окремі тригалометани: хлороформ, дихлорбромметан, дибромхлорметан та бромформ. У дослідженні було обстежено загалом 1194 суб'єкти, включаючи 343 передчасно народжених (<37 тижнів), 239 доношених дітей з малою вагою для гестаційного віку (<10-го перцентилу ваги при народженні згідно зі стандартними значеннями Італійського товариства педіатрії) та 612 контрольних осіб (народжених > 37 тижнів та > 10-го перцентилу ваги при народженні). Вплив оцінювали як за допомогою анкети, заповненої матерями щодо їхніх особистих звичок під час вагітності, так і за зразками води, зібраними вдома в учасниць. Медіанна концентрація хлорату для передчасних пологів, доношених пологів та контрольної групи становила: 76,20, 72,0 та 76,5 мкг/л відповідно. Не було виявлено зв'язку між передчасними пологами та впливом хлорату або будь-якого іншого дослідженого побічного продукту хлорування. Для підгрупи з 59 випадків доношених пологів, народжених немовлят у термін, та 113 контрольної групи з «високим рівнем впливу» тригалометанів (> 30 мкг/л), хлориту (> 200 мкг/л) або хлорату (> 200 мкг/л) було виявлено слабкий зв'язок (OR: 1,38; 95-відсотковий ДІ: 0,92-2,07). Однак, окремі аналізи впливу високих рівнів тригалометанів, хлориту або хлорату окремо показали зв'язок між SGA («малий для гестаційного віку», описує плід або новонародженого меншого, ніж очікувалося для терміну вагітності) та високим впливом хлориту, але не для високого впливу тригалометанів або високого впливу хлорату (автори зазначають, що невелика кількість суб'єктів зазнала впливу

високих рівнів хлорату, що може бути обмеженням для цього аналізу).

Література

1. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). (2016). *Six-Year Review 3 Technical Support Document for Chlorate* (EPA-810-R-16-013). Office of Water (4607M). 110 p.
2. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (2006b). *Revised inorganic chlorates. HED chapter of the reregistration eligibility decision document (RED)* (EPA-HQ-OPP-2005-0507-0004). January 2006. Retrieved from https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/inorganicchlorates_red.pdf
3. World Health Organization (WHO). (2005). *Chlorite and chlorate in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality* (WHO/SDE/WSH/05.08/86). Retrieved from http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chlorateandchlorite0505.pdf
4. Lee, E., Phua, D. H., Lim, B. L., & Goh, H. K. (2013). Severe chlorate poisoning successfully treated with methylene blue. *Journal of Emergency Medicine*, 44(2), 381–384.
5. Lubbers, J. R., Chauhan, S., & Bianchine, J. R. (1982). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46, 57–62.
6. Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., & Bianchine, J. R. (1984). The effects of chronic administration of

- chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 4–5, 229–238.
7. Khan, M. A., Fenton, S. E., Swank, A. E., Hester, S. D., Williams, A., & Wolf, D. C. (2005). A mixture of ammonium perchlorate and sodium chlorate enhances alterations of the pituitary-thyroid axis caused by the individual chemicals in adult male F344 rats. *Toxicologic Pathology*, 33(7), 776–783.
 8. Dohler, K. D., Wong, C. C., & von zur Muhlen, A. (1979). The rat as a model for the study of drug effects on thyroid function: Consideration of methodological problems. *Pharmacology & Therapeutics*, 5(1–3), 305–318.
 9. Bercz, J. P., Jones, L. L., & Garner, L. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
 10. Orme, J., Taylor, D. H., & Laurie, R. D. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 315–322.
 11. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *International Journal of Toxicology*, 3(4), 277–284.
 12. Barrett, D. (1987). *A subchronic (3 month) oral toxicity study of sodium chlorate in the rat gavage: Final report* (Project No. 86-3112). Bio/dynamics, Inc. 464 p. MRID: 40444801.
 13. McCauley, P. T., Robinson, M., Daniel, F. B., & Olsen, G. R. (1995). The effects of subchronic chlorate

- exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18(2–3), 185–199.
14. Hooth, M. J., DeAngelo, A. B., George, M. H., Gaillard, E. T., Travlos, G. S., Boorman, G. A., & Wolf, D. C. (2001). Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. *Toxicologic Pathology*, 29(2), 250–259.
 15. National Toxicology Program (NTP). (2005). *NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)*.
 16. McClain, R. M. (1992). Thyroid gland neoplasia: Non-genotoxic mechanisms. *Toxicology Letters*, 64, 397–408.
 17. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (1998). *Assessment of thyroid follicular cell tumors*. Risk Assessment Forum. EPA/630/R-97-002. Retrieved from <https://www.epa.gov/osa/assessment-thyroid-follicular-cell-tumors>
 18. Van Sande, J., Massart, C., Beauwens, R., Schoutens, A., Costagliola, S., Dumont, J. E., & Wolff, J. (2003). Anion selectivity by the sodium iodide symporter. *Endocrinology*, 144(1), 247–252.
 19. California Environmental Protection Agency (CalEPA). (2015). *Drinking water notification levels and response levels: An overview*. Retrieved from http://www.swrcb.ca.gov/drinking_water/certlic/drinkingwater/documents/notificationlevels/notificationlevels.pdf
 20. O'Day, R., Rench, J., Oen, R., & Castro, A. (1998). Demographic distribution of sensitive population

- groups. USEPA, Office of Water, Office of Science and Technology, Health and Ecological Criteria Division. Contract No. 68-C6-0036, SRA 557-05/14.
21. Luzzatto, L., & Mehta, A. (1989). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In C. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic basis of inherited disease* (pp. 2237–2239). New York, NY: McGraw Hill Information Services Co.
 22. Jaffe, E. R., & Hultquist, D. E. (1989). Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In C. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *Metabolic basis of inherited disease* (pp. 2267–2280). New York, NY: McGraw Hill Information Services Co.
 23. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (2014a). Announcement of preliminary regulatory determinations for contaminants on the third drinking water contaminant candidate list; Proposed rule. *Federal Register*, 79, 62715.
 24. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (2000). *Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health* (EPA 822-B-00-004). October 2000.
 25. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (2006a). *Reregistration eligibility decision (RED) for inorganic chlorates* (EPA 738-R-06-014). Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances.
 26. World Health Organization (WHO). (2008). *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Food Additive Series: 59. Geneva, Switzerland.
 27. Asami, M., Yoshida, N., Kosaka, K., Ohno, K., & Matsui, Y. (2013). Contribution of tap water to chlorate

- and perchlorate intake: A market basket study. *Science of the Total Environment*, 463–464, 190–208.
28. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). (2016c). *Inorganic chlorates preliminary work plan. Registration review: Initial docket, case number 4049*. March 2016.
 29. Snyder, S. A., Stanford, B. D., Pisarenko, A. N., Gordon, G., & Asami, M. (2009). Hypochlorite – An assessment of factors that influence the formation of perchlorate and other contaminants. Jointly funded by American Water Works Association and Water Research Foundation. Retrieved from <http://www.awwa.org/Portals/0/files/legreg/documents/HypochloriteAssess.pdf>
 30. Righi, E., Bechtold, D., Tortorici, P., Lauriola, E., Calzolari, G., Astolfi, M. J., Nieuwenhuijsen, M., Fantuzzi, G., & Aggazzotti, G. (2012). Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: A population-based case-control study in Northern Italy. *Environmental Research*, 116, 66–73.
 31. Aggazzotti, G., Righi, E., Fantuzzi, G., Biasotta, B., Ravera, G., Kanitz, S., & Fabiani, L. (2004). Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *Journal of Water and Health*, 2(4), 233–247.

СУЧАСНЕ НОРМУВАННЯ ДІОКСИДУ ХЛОРУ, ХЛОРИТІВ І ХЛОРАТІВ

В останній редакції Керівництва щодо якості питної води ВООЗ [1] (8.2.2 Порогові хімічні речовини) міститься наступна інформація.

Для більшості видів токсичності вважається, що існує доза, нижче якої жодного негативного ефекту не виникне. Для хімічних речовин, що спричиняють такі токсичні ефекти, допустиму добову дозу (tolerable daily intake (TDI)) слід визначати наступним чином, використовуючи найчутливішу кінцеву точку в найбільш релевантному дослідженні, бажано з введенням у питній воді:

$TDI = NOAEL \text{ або } LOAEL \text{ або } BMDL/UF \text{ та/або } CSAF$

де:

NOAEL = рівень, при якому не спостерігається побічної дії

LOAEL = найнижчий рівень, при якому спостерігається побічний ефект

BMDL = нижня довірча межа контрольної дози

UF = коефіцієнт невизначеності

CSAF = коефіцієнт коригування, специфічний для хімічної речовини

Рекомендована величина (GV) потім виводиться з TDI наступним чином:

$GV = TDI \times bw \times P/C$

де:

bw = маса тіла

P = частка TDI, що виділяється на питну воду

C = щоденне споживання питної води

6.1 Допустима добова доза (tolerable daily intake TDI)

TDI – це оцінка кількості речовини в їжі та питній воді, виражена на основі маси тіла (міліграм або мікрограм на кілограм маси тіла), яку можна спожити протягом життя без помітного ризику для здоров'я та з певним запасом міцності.

Прийнятні добові норми споживання (Acceptable daily intakes (ADIs)) встановлюються для харчових добавок та залишків пестицидів, які містяться в продуктах харчування для необхідних технологічних цілей або з міркувань захисту рослин. Для хімічних забруднювачів, які зазвичай не мають передбачуваної функції у питній воді, термін «tolerable daily intake» є більш доречним, ніж «Acceptable daily intakes», оскільки він означає допустимість, а не прийнятність.

Протягом багатьох років Об'єднаний експертний комітет з харчових добавок (JECFA) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Спільна нарада ФАО/ВООЗ з питань залишків пестицидів (JMPR) розробили певні принципи визначення ADIs. Ці принципи були прийняті, де це доречно, при визначенні ADIs, що використовуються для розробки рекомендованих значень якості питної води.

Оскільки TDI вважаються допустимою нормою споживання протягом життя, вони не настільки точні, щоб їх не можна було перевищувати протягом коротких періодів часу. Короткочасний вплив рівнів, що перевищують допустиму дозу TDI, не викликає занепокоєння, за умови, що споживання людиною, усереднене за тривалі періоди часу, помітно не перевищує встановлений рівень. Значні фактори невизначеності, які зазвичай беруть участь у встановленні TDI, служать для

гарантії того, що вплив, що перевищує TDI протягом коротких періодів, навряд чи матиме будь-який шкідливий вплив на здоров'я. Однак, слід враховувати будь-які потенційні гострі наслідки, які можуть виникнути, якщо TDI суттєво перевищено протягом коротких періодів часу.

6.2 Рівень, при якому не спостерігається побічний ефект, та найнижчий рівень, при якому спостерігається побічний ефект.

NOAEL визначається як найвища доза або концентрація хімічної речовини в одному дослідженні, виявлена експериментально або спостережуваним шляхом, яка не викликає помітного побічного впливу на здоров'я. Де це можливо, NOAEL базується на довгострокових дослідженнях, бажано шляхом потрапляння всередину з питною водою. Однак також можуть використовуватися NOAEL, отримані з короткострокових досліджень та досліджень з використанням інших джерел впливу (наприклад, їжі, повітря).

Якщо значення NOAEL недоступне, можна використовувати LOAEL, що є найнижчою спостережуваною дозою або концентрацією речовини, при якій спостерігається виявлений несприятливий вплив на здоров'я. Коли замість NOAEL використовується LOAEL, зазвичай застосовується додатковий коефіцієнт невизначеності.

Все частіше кращі підходи для визначення TDI/ADI для порогових ефектів включають контрольну дозу (BMD) або нижню довірчу межу контрольної дози (BMDL). Коли є відповідні дані для математичного моделювання залежності доза-відповідь, BMDL використовуються як альтернатива NOAEL при розрахунку рекомендаційних

значень для здоров'я. У такому випадку використання BMDL може усунути необхідність застосування додаткового коефіцієнта невизначеності до LOAEL. BMDL - це нижня довірча межа дози, яка призводить до невеликого збільшення (наприклад, на 5% або 10%) рівня несприятливих ефектів. BMDL визначається на кількісній основі з використанням даних з усієї кривої доза-відповідь для критичного ефекту, а не з одноразової дози на рівні NOAEL або LOAEL, і враховує статистичну потужність та якість даних.

6.3 Фактори невизначеності.

Застосування факторів невизначеності або безпеки традиційно та успішно використовується для визначення ADI та TDI для харчових добавок, пестицидів та забруднювачів навколишнього середовища. Виведення цих факторів вимагає експертної оцінки та ретельного розгляду наявних наукових доказів.

Під час визначення рекомендованих значень фактори невизначеності застосовуються до NOAEL, LOAEL або BMD/BMDL для реакції, яка вважається найбільш біологічно значущою.

Стосовно впливу на загальну популяцію, NOAEL або BMD/BMDL для критичного ефекту у експериментальних тварин зазвичай ділять на коефіцієнт невизначеності 100. Це складається з двох 10-кратних коефіцієнтів: одного для міжвидових відмінностей та одного для міжіндивідуальної мінливості у людей. Додаткові коефіцієнти невизначеності можуть бути включені для врахування недоліків бази даних та для врахування тяжкості або незворотності ефектів.

Коефіцієнти нижче 10 використовуються, наприклад, для міжвидової мінливості, коли відомо, що

люди менш чутливі, ніж досліджувані експериментальні види тварин.

Неадекватні дослідження або бази даних включають ті, де використовується LOAEL замість NOAEL, та дослідження, які вважаються коротшими за тривалістю, ніж бажано. Ситуації, в яких характер або тяжкість ефекту можуть вимагати додаткового коефіцієнта невизначеності, включають дослідження, в яких кінцевою точкою є вада розвитку плода або в яких кінцева точка, що визначає NOAEL, безпосередньо пов'язана з можливою канцерогенністю.

В останньому випадку зазвичай застосовується додатковий коефіцієнт невизначеності для канцерогенних сполук, для яких рекомендоване значення визначається за допомогою підходу TDI, а не методу екстраполяції теоретичного ризику.

Для речовин, для яких коефіцієнти невизначеності дорівнюють або перевищують 1000, рекомендовані значення позначаються як попередні, щоб підкреслити вищий рівень невизначеності, властивий цим значенням. Високий коефіцієнт невизначеності вказує на те, що рекомендоване значення може бути значно нижчим за концентрацію, за якої фактично виникнуть наслідки для здоров'я у реальній людській популяції. Рекомендовані значення з високою невизначеністю, швидше за все, будуть змінені, коли з'явиться нова інформація.

Вибір та застосування коефіцієнтів невизначеності є важливими при визначенні рекомендованих значень для хімічних речовин, оскільки вони можуть суттєво вплинути на встановлені значення. Для забруднювачів, щодо яких є достатня впевненість у базі даних, рекомендоване значення виводиться з використанням невеликого коефіцієнта невизначеності. Однак для більшості забруднювачів існує більша наукова невизначеність, і використовується

відносно великий коефіцієнт невизначеності. Використання коефіцієнтів невизначеності дозволяє враховувати конкретні властивості хімічної речовини та наявні дані при визначенні рекомендованих значень.

Джерело невизначеності	Коефіцієнт невизначеності
Міжвидова варіація (екстраполяція з експериментальних тварин на людей)	1–10
Внутрішньовидова варіація (врахування індивідуальних варіацій у людей)	1–10
Адекватність досліджень або бази даних	1–10
Характер та тяжкість ефекту	1–10

Існує використання специфічних для хімічної речовини коригувальних коефіцієнтів замість коефіцієнтів невизначеності. Підходи до визначення TDI все частіше базуються на розумінні механізму дії хімічної речовини, щоб зменшити залежність від припущень за замовчуванням.

6.4 Джерело невизначеності у визначенні рекомендованих значень.

Цей підхід забезпечує відхід від використання коефіцієнтів невизначеності за замовчуванням (таких як простий 10 для міжвидової варіації та 10 для внутрішньовидової варіації) та спирається на використання кількісних токсикокінетичних та токсикодинамічних даних

для визначення CSAF з метою використання в міжвидовій та внутрішньовидовій екстраполяції.

Раніше CSAF називалися «коефіцієнтами невизначеності, отриманими з даних». Частина підходу CSAF, яка наразі найкраще розроблена, полягає у використанні фізіологічно обґрунтованих фармакокінетичних моделей для заміни значень за замовчуванням для екстраполяції між видами та між різними шляхами впливу (наприклад, від інгаляції до перорального).

6.5 Відносний розподіл джерел

Питна вода зазвичай не є єдиним джерелом впливу хімічних речовин на людину, для яких було отримано рекомендовані значення. У багатьох випадках вплив або споживання хімічних забруднювачів з питної води набагато нижчий, ніж з інших джерел, таких як їжа, повітря та споживчі товари. Тому при розробці рекомендованих значень та стратегій управління ризиками необхідно враховувати частку ADI або TDI, яка може бути віднесена до різних джерел. Такий підхід гарантує, що загальне добове споживання з усіх джерел (включаючи питну воду, що містить концентрації хімічної речовини на рівні або поблизу рекомендованого значення) не перевищує ADI або TDI.

Де це можливо або в ідеальній ситуації, для визначення рекомендованих значень використовуються дані про частку загального добового споживання, яке зазвичай надходить з питною водою (на основі середніх рівнів у їжі, питній воді, споживчих товарах, ґрунті та повітрі), або дані про споживання, оцінені на основі фізичних та хімічних властивостей речовин, що викликають занепокоєння. Оскільки основними джерелами

впливу хімічних речовин, як правило, є їжа (наприклад, залишки пестицидів) та вода, важливо кількісно визначити, коли це можливо, вплив з обох джерел. Для інформування цього процесу бажано зібрати якомога більше високоякісних даних про споживання їжі в різних частинах світу.

Зібрані дані потім можна використовувати для оцінки частки споживання, що надходить з їжі, і частки, що надходить з питної води. Однак для більшості забруднювачів дані з різних джерел впливу, зокрема з їжі та питної води, доступні лише з розвинених країн.

За відсутності адекватних даних про вплив або за наявності документованих доказів щодо широкої присутності в одному або кількох інших середовищах (тобто повітрі, їжі, ґрунті або споживчих товарах), звичайний розподіл загального добового споживання на питну воду становить 20% (мінімальна величина), що відображає розумний рівень впливу, заснований на широкому досвіді, водночас залишаючись захисним. Це значення відображає зміну від попереднього розподілу 10%, який виявився надмірно заниженим. У міру того, як хімічні речовини будуть поступово переоцінюватися, загальний вплив буде переглянуто, і, за потреби, буде внесено зміну коефіцієнта розподілу за замовчуванням з 10% до 20%. Отже, не всі старіші рекомендовані значення відображають цю зміну. За деяких обставин існують чіткі докази того, що вода є основним (і, можливо, єдиним) джерелом впливу, як-от для деяких DBP; розподіл у таких випадках може сягати 80% (граничне значення), що все ще дозволяє певний вплив з інших джерел. Там, де хімічні та контекстно-специфічні коефіцієнти розподілу можуть бути розроблені з використанням даних або моделей впливу, застосований коефіцієнт розподілу все одно повинен бути

обмежений нижнім та граничним значеннями (тобто 20–80%).

Для пестицидів, навіть коли наявні дані про вплив харчових продуктів свідчать про те, що вплив цим шляхом є мінімальним, використовується стандартний коефіцієнт розподілу 20%, щоб врахувати той факт, що наявні дані про вплив харчових продуктів зазвичай не включають інформацію з країн, що розвиваються, де вплив цим шляхом може бути вищим.

Детальний опис причини вибору коефіцієнта розподілу є важливим компонентом оцінки. Це допомагає державам-членам приймати відповідні рішення щодо включення або адаптації рекомендованих значень до національних стандартів, де необхідно враховувати місцеві обставини. Це також допомагає у прийнятті рішень щодо потенційних ризиків, коли рекомендоване значення перевищено. Як загальний принцип, слід докладати зусиль, щоб концентрації забруднюючих речовин були якомога нижчими та не допускати їх збільшення до рекомендованого значення.

Хоча обрані значення в більшості випадків достатні для врахування додаткових шляхів надходження (тобто вдихання та всмоктування через шкіру) забруднюючих речовин у воді, за певних обставин (наприклад, обмежена вентиляція) органи влади можуть враховувати вдихання та вплив через шкіру під час адаптації рекомендованих значень до місцевих умов.

Деякі елементи є важливими для харчування людини. Розробляючи рекомендовані значення та враховуючи коефіцієнти розподілу, необхідно враховувати рекомендовану мінімальну добову норму споживання та вплив з їжі, а також забезпечити, щоб розподіл не призвів до очевидного конфлікту з необхідністю.

6.5 Припущення за замовчуванням

Існують варіації як в об'ємі води, що споживається щодня, так і в масі тіла споживачів. Тому необхідно застосувати деякі припущення, щоб визначити рекомендоване значення. Припущення за замовчуванням для споживання дорослою людиною становить 2 літри води на день, тоді як припущення за замовчуванням для маси тіла становить 60 кг.

У деяких випадках рекомендоване значення базується на дітях, яких вважають особливо вразливими до певної речовини. У цьому випадку для маси тіла 10 кг передбачається споживання за замовчуванням 1 літр; якщо найбільш вразливою групою вважаються немовлята на штучному вигодовуванні, для маси тіла 5 кг передбачається споживання 0,75 літра.

Розрахована ADI або TDI використовується для отримання рекомендованого значення, яке зазвичай округляється до однієї значущої цифри. Під час розрахунку рекомендованого значення слід використовувати неокруглене значення ADI або TDI.

Рекомендоване значення зазвичай округлюється до однієї значущої цифри, щоб відобразити невизначеність, наприклад, у даних експериментальної токсичності тварин, зроблених припущеннях щодо експозиції та вибраних факторах невизначеності. У деяких випадках округлення до двох значущих цифр є доцільним, оскільки практичний вплив округлення залежить від одиниць вимірювання; наприклад, округлення від 1,5 до 2,0 мкг/л має менший вплив на вимоги до обробки, ніж округлення від 1,5 до 2,0 мг/л. Ці значення розглядаються в кожному окремому випадку.

Загальне правило округлення для середніх значень (x,5) полягає в округленні вгору, відповідно до

загальноприйнятої домовленості. Приклади округлення до однієї значущої цифри такі: 1,25 стає 1, 0,73 стає 0,7, а 1,5 стає 2.

6.7 Діоксид хлору

Редукується переважно до хлориту, хлорату та хлориду в питній воді, а також до хлориту та хлориду при потраплянні всередину; тимчасові рекомендовані значення для хлориту та хлорату захищають від потенційної токсичності діоксиду хлору.

Рекомендоване значення для хлориту та хлорату складає 0,7 (D). D, попереднє рекомендоване значення, оскільки ефективна дезінфекція може призвести до перевищення рекомендованого значення.

В останній редакції директиви Євросоюзу щодо якості питної води хлорит і хлорат нормуються на рівні 0,25 мг/л.

Параметричне значення 0,70 мг/л застосовується, якщо для дезінфекції води, призначеної для споживання людиною, використовується метод дезінфекції, який утворює хлорат, зокрема діоксид хлору. Де це можливо, без шкоди для дезінфекції, держави-члени прагнуть до нижчого значення. Цей параметр вимірюється лише за умови використання таких методів дезінфекції.

Об'єднаний експертний комітет з харчових добавок (JECFA) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дійшов висновку, що наявні токсикологічні дані були достатніми для оцінки безпеки ASC шляхом встановлення ADI для хлориту та хлорату [3].

Для хлориту Комітет встановив ADI 0–0,03 мг/кг маси тіла на основі NOAEL 3 мг/кг маси тіла на день для зменшеної маси печінки самок F0 та самців і самок F1 у двопоколінному репродуктивному дослідженні на щурах

та коефіцієнт безпеки 100, щоб врахувати міжвидову та внутрішньовидову варіабельність. Ця ADI підтверджується результатами досліджень на добровольцях, які не показали жодних побічних ефектів при такому споживанні.

Для хлорату Комітет дійшов висновку, що найбільш чутливими ефектами були зміни щитовидної залози самців щурів. Щури вважаються дуже чутливими до впливу агентів, що порушують гомеостаз гормонів щитовидної залози. Комітет вважав, що люди, ймовірно, менш чутливі, ніж щури, до цих ефектів, і що коефіцієнт безпеки для міжвидової варіабельності не потрібен. Однак, Комітет зазначив недоліки в базі даних, зокрема щодо дослідження можливих нейророзвиткових ефектів. Тому Комітет встановив ADI 0–0,01 мг/кг маси тіла для хлорату на основі BMDL₁₀, що становить 1,1 мг/кг маси тіла на день для непухлинних ефектів на щитовидну залозу самців щурів у недавньому дослідженні канцерогенності, коефіцієнт безпеки 10 для врахування внутрішньовидової мінливості та додатковий коефіцієнт 10 для врахування недоліків у базі даних.

Комітет зазначив, що дані про поширеність хлориту та хлорату, визначені з використанням належної виробничої практики для харчових продуктів, оброблених ASC, були достатніми для використання в оцінці. Ці дані про поширеність були використані з національними даними про раціон для країн ЄС та 13 кластерними дієтами GEMS/Food Consumption у сценарії харчового впливу, за яким усі категорії оброблених харчових продуктів, що споживалися, містили хлорит та хлорат у максимальних залишкових концентраціях.

Для хлориту харчовий вплив 3 мкг/кг маси тіла на день можна вважати таким, що представляє значних споживачів, включаючи дітей. Для хлорату харчовий

вплив 0,6 мкг/кг маси тіла на день можна вважати таким, що представляє значних споживачів, включаючи дітей.

Комітет дійшов висновку, що поточні консервативні оцінки середнього та високого рівня харчового впливу хлориту та хлорату становлять до 10% від добової норми. Комітет зазначив, що ці оцінки сумісні з впливом, виділеним для інших джерел у рамках рекомендацій ВООЗ щодо питної води для хлориту та хлорату.

Література

1. World Health Organization (WHO). (2022). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda*. Geneva: WHO. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>
2. European Parliament & Council. (2020). *Directive (EU) 2020/2184 on the quality of water intended for human consumption*. 16 December 2020. Retrieved from <https://lawthek.eu/detail/d7a5c23d-6ca3-4a5a-b6a2-96e6fd6264b7/en/SINGLE>
3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2008). *Safety evaluation of certain food additives*. International Programme on Chemical Safety. 479 p.

РОЗДІЛ 7
СТРУКТУРА ОЦІНКИ ВПЛИВУ ТРИВАЛІСТЮ
МЕНШЕ ЖИТТЯ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН:
ВДОСКОНАЛЕННЯ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ
ТОКСИКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЯКОСТІ
ПИТНОЇ ВОДИ

У Європейському Союзі (ЄС) ризики хімічних речовин зазвичай оцінюються окремо в різних секторах (пестициди, фармацевтичні препарати та промислові хімікати), що призводить до різних методів оцінки. Ця відмінність виникає головним чином через різниці в інформації для кожної нормативно-правової бази. Для гармонізації цього процесу ЄС запропонував підхід «одна речовина - одна оцінка» в рамках «Зеленої угоди» та цілей нульового забруднення [1, 2]. Оцінка ризиків для здоров'я від забруднювачів (питної) води залежить від таких факторів, як тип і концентрація забруднювачів, індивідуальна чутливість, кількість споживаної води, частота та тривалість впливу. Тривалість впливу є особливо важливою при оцінці ризиків для здоров'я [3, 4]. Як правило, оцінки ризиків передбачають постійний, довічний (хронічний) вплив забруднювачів, включаючи ті,

що використовуються для питної води, як зазначено в Керівних принципах ВООЗ щодо якості питної води [5-7]. Однак, моделі впливу в реальному світі часто є більш мінливими [8, 9]. Зокрема, вплив на здоров'я від впливу, що триває менше життя (субхронічний), може відрізнитися від хронічного впливу. Тому оцінка ризиків короткострокового впливу вимагає специфічних підходів.

У цьому дослідженні [10] термін «оцінка ризику короткострокового впливу» стосується оцінки ризику, який становлять хімічні речовини для здоров'я людини, що піддаються впливу протягом періоду, що триває менше життя, який зазвичай вважається 70 роками. Ці впливи включають періодичні (неперервні/регулярні) або коливаючі (нерегулярні) впливи, що відбуваються протягом гострого/дуже короткого (1-14 днів), короткого (від 14 днів до 1 року) або середньої тривалості (від 1 року до 7 років), адаптовані з рамкової оцінки ризику короткострокового впливу, розробленої Felter et al. [11]. Періодичний вплив відбувається неперервно, з повторюваними циклами впливу, які впливають на результати токсичності на основі тривалості, частоти та інтенсивності [12]. Такі впливи повинні бути розділені достатньо тривалим інтервалом, щоб не підтримувався стаціонарний стан впливу, тобто не досягалася рівновага концентрацій між зовнішнім середовищем та системами організму. У цих випадках точні прогнози біоаккумуляції та токсичних ефектів можуть бути складними для встановлення.

Дослідження показали, що періодичний вплив різних речовин може суттєво впливати на фізіологічні параметри та рівень смертності у тварин, що підкреслює необхідність систем оцінки ризику для здоров'я людини для короткочасного та періодичного впливу [9, 13 14]. Попередня система зосереджувалася на неканцерогенних

ефектах короткочасного та періодичного впливу, підкреслюючи необхідність удосконалення методів усереднення дози та оцінки впливу [15]. Одним з ключових аспектів є необхідність, щоб тривалість впливу перевищувала час, необхідний для досягнення системою рівноваги [16]. Ця передумова підкреслює важливість надання достатнього часу для розподілу та накопичення хімічної речовини в організмі, доки не буде досягнуто рівноваги. Такі нерегулярні моделі впливу можуть потенційно змінити механізм реакції організму кількома способами, наприклад, погіршити здатність організму ефективно боротися з токсинами, коли пов'язані процеси перевантажені або не можуть функціонувати оптимально. Крім того, нерегулярний вплив може призвести до періодів високої концентрації хімічної речовини в організмі, яка може досягати пікових рівнів, що призводить до гострих токсичних ефектів [17, 18].

Поточне дослідження [10] мало на меті розробити загальну основу для оцінки впливу хімічних речовин через (питну) воду, яка відповідає сценаріям впливу LTL. Запропонований підхід забезпечує адаптований метод оцінки хімічної якості води для кращого розуміння та управління тимчасовим впливом хімічних речовин для більш точної оцінки ризику для здоров'я.

Методи оцінки ризику та інша відповідна інформація для оцінки ризику LTL були зібрані на основі пошуку наукової літератури. Було проведено пошук у рецензованій літературі та (міжнародних) (мета) базах даних, веб-сайтах або звітах, опублікованих відомими інститутами та органами охорони здоров'я, включаючи звіти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Агентства з охорони навколишнього середовища США (USEPA), Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA), Європейського хімічного агентства

(ЕСНА), Агентства громадського здоров'я Англії (PHE) та Нідерландського національного інституту громадського здоров'я та навколишнього середовища (RIVM). Для забезпечення ретельного та релевантного пошуку були використані конкретні пошукові терміни. Ці терміни включали «короткостроковий вплив + хімічні речовини + пероральний», «оцінка ризику + менш ніж за життя», «субхронічна токсичність + ризик для здоров'я», «хімічні речовини низького рівня + питна вода» + короткостроковий вплив + проміжний вплив». Критерії відбору базувалися на їх релевантності до оцінки ризику LTL та застосовності до сценаріїв питної води. Література, отримана в результаті цих пошуків, була узагальнена та контекстуалізована стосовно (питної) води. На основі отриманої інформації та експертних висновків була розроблена структура для оцінки ризику LTL.

7.1 Рекомендовані значення для здоров'я (HBGV) в оцінці хімічного ризику

Рекомендовані значення для здоров'я (HBGV) - це науково обґрунтовані рекомендації, що визначають максимально допустимий вплив хімічних речовин, що демонструють поріг токсичності [19]. Ці значення відіграють ключову роль в оцінці ризику, оскільки вони допомагають у встановленні безпечних лімітів впливу речовин у навколишньому середовищі, продуктах харчування або воді, щоб гарантувати, що вплив залишається в межах рівнів, які навряд чи становитимуть суттєвий ризик для здоров'я [20, 21]. Процес визначення HBGV включав всебічний огляд наукових даних з урахуванням таких факторів, як токсичність, тривалість впливу та невизначеності. Традиційний підхід до встановлення HBGV включає визначення залежності доза-

відповідь для побічних ефектів та визначення референтної точки (RP), такої як рівень відсутності спостережуваного побічного ефекту (NOAEL), найнижчий рівень спостережуваного побічного ефекту (LOAEL) або нижня довірча межа референтної дози (BMDL) [21]. Ці RP базуються на найбільш чутливій кінцевій точці, що стосується людини, та використовуються для встановлення HBGV, яка коригується з використанням коефіцієнтів безпеки (фактори невизначеності) для врахування міжвидової та міжіндивідуальної мінливості, а також прогалин у доказах [20, 21]. Прикладом часто використовуваного показника HBGV є прийнятна добова норма споживання (acceptable daily intake ADI) (виражена в мг/кг/день), яка оцінює безпечні рівні споживання хімічної речовини (наприклад, харчових добавок, залишків пестицидів та ветеринарних препаратів) через їжу або питну воду [21-23]. Крім того, іншими часто використовуваними показниками HBGV є референтні дози (RfDs) та допустима норма споживання (tolerable intakes TIs), такі як допустима добова норма споживання (tolerable daily intakes TDIs) та допустима тижнева норма споживання tolerable weekly intakes (TWIs) та інші HBGV.

Процес оцінки в основному спирається на дослідження *in vivo* (на тваринах), тести *in vitro* та, за наявності, відповідні дані про людей (включаючи експериментальні та епідеміологічні дослідження), які розглядаються з різною тривалістю впливу [21, 24, 25]. RfD, що використовуються Агентством з охорони навколишнього середовища США (USEPA), є альтернативою ADI та можуть призвести до нижчих рівнів прийнятного споживання через більш детальний процес оцінки. Процедура встановлення RfD дещо детальніша, ніж для ADI, та включає використання додаткових модифікуючих коефіцієнтів від 1 до 10 (на основі

професійної оцінки) [26-28]. RfD включають додаткові коефіцієнти безпеки для врахування реакцій гіперчутливості та екстраполяції експериментальних даних з тварин на людей [26, 27]. Вони стали широко використовуваним показником хронічної токсичності та були розроблені для перорального та інгаляційного шляхів введення.

Методології оцінки ризику, в першу чергу, надають пріоритет дослідженням тривалості хронічного впливу, особливо тим, що оцінюють довгостроковий вплив протягом життя. Ці дослідження надають найнадійніші дані для визначення HBGV, оскільки вони дають достатньо часу для прояву негативних наслідків для здоров'я. Отже, HBGV, що утворюються внаслідок хронічного впливу, також вважаються захисними для короткочасного впливу [11, 24, 29]. Хоча HBGV, в першу чергу, зосереджені на хронічній токсичності та довготривалому впливі, важливо визнати, що гострі та субхронічні ефекти також можуть відігравати значну роль у ризиках для здоров'я. Визначення та застосування безпечних значень для нехронічних ефектів може відрізнитися від значень для хронічного впливу, що відображає різні профілі ризику, пов'язані зі сценаріями короткострокового впливу. Тому, під час оцінки ризиків, пов'язаних з хімічним впливом, вирішальне значення має ретельний розгляд застосовності тривалих HBGV до моделей впливу LTL. На додаток до досліджень хронічного впливу, дослідження гострого впливу використовуються для визначення гострої референтної дози (ARfD) [30], яка може бути використана як основа для розробки значень короткочасного впливу (short-term exposure values STEV) [31]. Такі короткострокові або гострі ліміти впливу особливо актуальні для сценаріїв впливу LTL, що включають відносно високий гострий або короткочасний вплив

хімічних речовин, наприклад, у ситуаціях, пов'язаних з надзвичайними ситуаціями з випадковим або навмисним викидом хімічних речовин або іншими катастрофічними подіями, які є одноразовими та неповторюваними. Рекомендації щодо встановлення ARfD містяться у публікації Solecki et al. [32]. STEV не підходять для всіх хімічних речовин, особливо тих, які становлять значний ризик для здоров'я навіть від низького, гострого впливу. Для питної води, STEV (гранично допустимі викиди) слід встановлювати лише для хімічних речовин, для яких існують рекомендації щодо питної води на основі гострої токсичності [31].

ВООЗ розробила метод для визначення короткострокових рекомендацій для хімічних речовин, що стосуються здоров'я, у разі надзвичайних ситуацій [33]. Цей підхід використовує наявні дані про токсичність (такі як ARfD) та розподіляє 100% внеску на питну воду в короткостроковій перспективі [33]. Подібні методи також використовувалися Агентством з охорони навколишнього середовища США (USEPA) та Дослідженням водної промисловості Великої Британії (UKWIR). Ці ліміти можна використовувати для оцінки серйозності події, визначення потенційних наслідків та вирішення питань, які захисні заходи слід вжити. До неконтрольованого викиду ці ліміти також можна використовувати для оцінки наслідків та планування реагування [34]. Рішення про необхідність встановлення гострого референтного ліміту для хімічної речовини, що викликає занепокоєння, ґрунтується на профілі небезпеки речовини та на конкретних кінцевих точках, які можуть бути особливо актуальними для наслідків гострого впливу. Рішення про необхідність застосування ARfD повинно ґрунтуватися на профілі небезпеки хімічної речовини, а також на конкретних кінцевих точках, які можуть бути особливо

актуальними для гострих ефектів, таких як подразнення шкіри, очей, слизової оболонки/шлунково-кишкового тракту або слизової оболонки/дихальних шляхів) [32, 35].

Хоча HBGVs використовуються для встановлення допустимих рівнів забруднюючих речовин у воді (та продуктах харчування) з метою захисту здоров'я населення, існують також хімічні речовини (такі як залишки пестицидів, ветеринарних препаратів або біоцидних продуктів), для яких максимально допустимі залишкові рівні (maximum residue limits MRLs) використовуються як безпечні рівні. MRLs – це максимальна кількість залишків, яка є законодавчо допустимою (нормативна межа) у або на продуктах харчування та кормах для тварин при правильному застосуванні (відповідно до належної сільськогосподарської практики) та, як очікується, не буде викликати жодних проблем зі здоров'ям. MRLs розраховуються для окремих продуктів. Сума загальної дози від усіх продуктів порівнюється з HBGV (наприклад, ADI), щоб перевірити, чи можуть MRLs призвести до ризиків для здоров'я. Якщо MRLs для конкретної речовини недоступний, використовується MRLs за замовчуванням для пестицидів 0,01 мг/кг [36].

7.2 Оцінка ризику LTL для якості (питної) води

Стандарти питної води, що використовуються для охорони здоров'я, які називаються рекомендованими значеннями (guideline values GLVs), існують для обмеженої кількості відомих забруднювачів. Вони встановлені для забезпечення безпеки питної води. Багато хімічних речовин, що потрапляють у поверхневі та підземні води, не мають GLVs для питної води через невизначеності бази даних, недосяжно низькі розрахункові значення або межі виявлення. Для таких хімічних речовин

для проміжної оцінки може бути застосовано попереднє або індикативне рекомендоване значення [5-7]. Якщо вплив хімічної речовини LTL залишається нижчим за хронічне рекомендоване значення, що використовується для охорони здоров'я, гострих або хронічних наслідків не очікується. Однак, якщо вплив LTL перевищує хронічне рекомендоване значення, але залишається нижчим за гостре референтне значення, гострі наслідки можна виключити, але (суб)хронічні наслідки залишаються невизначеними. Тому в контексті (питної) води оцінка ризику LTL для хімічних речовин є особливо актуальною, коли хронічні рекомендовані значення, що використовуються для охорони здоров'я, перевищуються протягом певного періоду часу. Наприклад, свинець рідко зустрічається у джерелах води, але може потрапити у питну воду, якщо свинцевовмісні сантехнічні матеріали кородують (особливо якщо вода має високу кислотність або низький вміст мінералів). Хоча безпечною рівня впливу свинцю не існує, ВООЗ встановила цільове значення 5 мкг/л [5-7, 37, 38]. Коли свинець вилугується з матеріалу, що контактує з водою, люди можуть (тимчасово) піддаватися впливу свинцю протягом того, що вважається LTL, наприклад, під час заміни труб у будинку.

Дослідження показали, що концентрація хімічних речовин у джерелах (питної) води коливається з часом, що може призвести до періодів вищих концентрацій, що чергуються з періодами нижчих концентрацій [39-41]. Наприклад, (короткі) періоди надзвичайно низького річкового стоку можуть тимчасово призвести до вищих концентрацій хімічних речовин у джерелах питної води (через зменшення розведення точкових джерел), ніж за нормальних умов [40, 42], і, таким чином, до потенційно вищого впливу протягом періодів, коротких за три місяці, що робить оцінку ризику LTL також актуальною для таких

ситуацій та відповідних сценаріїв впливу. Підхід до оцінки ризику LTL може допомогти оцінити потенційні ризики для здоров'я від короточасного впливу, які наразі не часто враховуються [43]. Це також може допомогти комунальним підприємствам (питного) водопостачання, а також уряду та органам влади у вирішенні питання про необхідність вжиття контрольних заходів для забезпечення захисту здоров'я людини.

7.3 Структура для оцінки впливу LTL на якість (питної) води

Felter et al. [11] запропонували структуру, яка надає рекомендації щодо факторів, які слід враховувати при прийнятті рішень щодо оцінки ризику раку для впливу LTL на основі наявних даних про токсичність та вплив. Крім того, кілька документів з інструкцій з хімічної безпеки для біоцидів, ветеринарних препаратів, косметики та промислових хімікатів розглядають питання коливального або періодичного впливу, але чіткого підходу до вирішення такого впливу, особливо в контексті (питної) води, наразі бракує [29, 44-49]. Таким чином, автори [10] пропонують структуру для оцінки ризику для здоров'я хімічних речовин у сценаріях впливу LTL на якість питної води з використанням існуючих кількісних методів. Представлена структура є деревом рішень, яке допомагає експертам з якості води та ризиків визначити, чи може вимірний або прогнозований рівень впливу LTL призвести до несприятливих наслідків для здоров'я.

Структура складається з чотирьох кроків.

Перший крок полягає у визначенні хімічних речовин у (питній) воді, що стосуються сценарію впливу. Можна знайти додаткову інформацію для подібних та/або супутніх хімічних речовин. Другий крок описує оцінку впливу. Оцінка потенційної небезпеки забруднюючих речовин, виявлених у питній воді, описана на третьому кроці. На цьому кроці представлено метод оцінки як канцерогенних, так і неканцерогенних ефектів на основі структури, запропонованої Felton et al. [11], у поєднанні з принципами, розробленими Public Health England [25], Geraets et al. [29] та Baken [43], оскільки вони можуть бути застосовані до хімічних речовин у контексті (питної) води.

Останнім кроком структури є характеристика ризику. Запропонована методологія намагається вирішити конкретні питання, пов'язані з кількісними аспектами оцінки ризику для впливу хімічних речовин у (питній) воді на тривалий термін, та надає рекомендації щодо факторів, які слід враховувати при прийнятті рішень щодо оцінки ризику.

Крок 1: ідентифікація забруднювачів (питної) води

Метод оцінки ризику LTL для забруднювачів (питної) води починається з ідентифікації хімічних речовин, виявлених у (питній) воді, що стосуються конкретного сценарію впливу та пов'язаних з ним ризиків для здоров'я. Найпростішим методом ідентифікації потенційно небезпечних хімічних речовин є відбір проб та хімічний аналіз. Для ідентифікації хімічних речовин у воді можна застосовувати два типи аналізу: аналіз цільових сполук та скринінг (цільовий або нецільовий скринінг NTS) [50, 51]. При аналізі цільових сполук відомі хімічні речовини аналізуються з використанням еталонних стандартів для ідентифікації та кількісного визначення. Однак, одного лише аналізу цільових сполук, як правило,

недостатньо через безліч мікрозабруднювачів, які можуть бути присутніми у воді, що спонукає до використання передових підходів, таких як NTS. Скринінг дозволяє одночасно виявляти та характеризувати широкий спектр (невдомих) хімічних речовин, включаючи хімічні речовини, що викликають занепокоєння (chemicals of emerging concern SECs) [50, 52-54]. Однак скринінг здебільшого має якісний або напівкількісний характер, тобто точні концентрації сполук не оцінюються. З виявлених сполук можна вибрати ті, що вважаються найбільш релевантними (на основі небезпеки), які необхідно визначити кількісно.

Для точної оцінки ризику важливо виміряти, як концентрації цих хімічних речовин змінюються з часом. Це вимагає відповідної стратегії відбору проб. Для дуже короткочасного (гострого) впливу можуть знадобитися вимірювання з більшою частотою, щоб зафіксувати швидкі коливання, які можуть виникати через короткочасні забруднення або нерегулярні викиди забруднюючих речовин. Для цих сценаріїв можна використовувати відбір проб у певний момент часу [55]. Однак, враховуючи обмеження відбору проб, коли для покриття часових варіацій може знадобитися кілька зразків, цей підхід може стати трудомістким та неефективним. У таких випадках автоматичний пробовідбірник, який може автоматично збирати зразки через регулярні проміжки часу, був би більш практичною альтернативою, забезпечуючи високочастотні дані зі значно меншими ручними зусиллями [56]. На відміну від цього, для проміжних експозицій, де забруднюючі речовини можуть змінюватися протягом тривалих періодів порівняно з гострим впливом, можна використовувати методи інтегрованого за часом відбору проб, такі як пасивний відбір проб [55, 57]. Цей метод пропонує перевагу у фіксації часових коливань

концентрацій забруднюючих речовин та забезпечує більш репрезентативне уявлення про вплив протягом періоду відбору проб. Оскільки в системі водопостачання може бути присутнім багато різних типів забруднюючих речовин, для точного якісного та кількісного аналізу відповідних хімічних речовин може знадобитися індивідуальний підхід [58]. Материнські хімічні сполуки можуть розкладатися в навколишньому середовищі та під час очищення питної води, утворюючи продукти розкладу, які можуть мати меншу, подібну або вищу токсичність, ніж у материнських сполук, і тому утворення продуктів розкладу слід чітко враховувати в оцінках впливу.

Крок 2: оцінка впливу для сценаріїв LTL

Оцінка впливу є критичним кроком у процесі оцінки ризику та включає оцінку (моделювання) або вимірювання концентрації хімічної речовини у відповідному середовищі та оцінку тривалості впливу [59]. Якщо вплив через (питну) воду виявляється LTL, а оцінена або виміряна концентрація хімічної речовини, що викликає занепокоєння, знаходиться нижче за допустимі санітарно-гігієнічні норми питної води (drinking water limits GLVs), оцінка ризику LTL не потрібна. Тоді як, якщо рівні впливу перевищують GLVs для заданої тривалості впливу LTL, оцінка ризику LTL може бути проведена для виключення або підтвердження ризику для здоров'я. Під час розрахунку експозиції на основі вимірних або змодельованих даних можна отримати три одиниці експозиції [60]: середня добова доза (average daily dose ADD) (коли відомо, що забруднювач викликає неканцерогенні або нехронічні ефекти), середня добова доза за життя (life-time average daily dose LADD) (коли відомо, що забруднювач викликає канцерогенні або хронічні ефекти) та потужність гострої дози (acute dose rate ADR). Різниця між цими трьома одиницями експозиції - це час усереднення (averaging time

АТ). У випадку ADD, АТ встановлюється як тривалість експозиції, протягом якої відбувався вплив. У випадку LADD, середня тривалість встановлюється як все життя, навіть якщо вплив не відбувається протягом усього життя (в середньому 70 років). ADR також розраховується за тим самим рівнянням, що й ADD та LADD, але АТ дорівнює одному дню. Токсичність головним чином залежить від пікових концентрацій впливу, які можуть бути обумовлені концентрацією або дозою, тобто не залежать від тривалості (але повинні підтримуватися протягом мінімального часу) або частоти виникнення [15]. Отже, для оцінки токсичності важливо визначити, чи зумовлена токсичність переважно концентрацією хімічної речовини протягом періодів пікового впливу, чи загальною дозою (тобто концентрацією, помноженою на час), враховуючи кінетику та/або біоаккумуляцію. Залежно від того, що саме відповідає за несприятливий ефект - концентрація чи загальна доза - можна обрати усереднення дози протягом періоду впливу, що цікавить, у поєднанні з оцінкою пікових експозицій. Ці піки можна оцінити, порівнявши їх з ARfD, якщо такий доступний. Якщо ARfD відсутній, можна використовувати прагматичний підхід (експертну оцінку) залежно від коефіцієнта, на який перевищено HBGV для тривалішого впливу. Усереднення дози вимагає усереднення періодів впливу з періодами без впливу, що потенційно недооцінює фактичні ризики для здоров'я, пов'язані з хімічною речовиною. Якщо піковий вплив є актуальним або повторюється, рекомендовано [10] використовувати усереднення дози у сценарії впливу LTL, враховуючи лише пікові експозиції та припускаючи, що вони залишаються незмінними протягом усього періоду впливу.

Крок 3: оцінка небезпеки хімічних речовин, виявлених у (питній) воді у сценаріях LTL

За оцінкою впливу проводиться токсикологічна оцінка для виявлення потенційних ризиків для здоров'я людини та встановлення пріоритетів для моніторингу та зменшення [43]. У сценарії впливу LTL токсикологічна оцінка хімічних речовин може бути проведена на основі доступних наукових даних (наприклад, епідеміологічних, на тваринах та *in vitro* досліджень) щодо хімічних речовин, які викликають занепокоєння. Якщо дані про вплив неповні або недоступні, для оцінки небезпек можуть бути використані підходи без тестування (*in silico*). Такі інструменти не забезпечують безпечних рівнів впливу, але корисні для швидкого виявлення потенційних небезпек, визначення пріоритетів сполук для подальшого тестування та надання механістичної інформації [43]. Інструменти, що не пов'язані з тестуванням, необхідно вибирати в кожному конкретному випадку для виконання та оцінки прогнозів небезпеки, а для отримання найкращого прогнозу токсичності слід поєднувати кілька підходів, що не пов'язані з тестуванням [43, 61].

За: оцінка небезпеки канцерогенних ефектів від впливу LTL

Канцерогени – це речовини або агенти, здатні викликати рак або збільшувати захворюваність на рак у людей або експериментальних тварин [62]. Канцерогени можна класифікувати як негенотоксичні або генотоксичні на основі їхнього механізму дії (*mode of action MoA*). Відомо, що негенотоксичні канцерогени викликають пухлини, порушуючи клітинні структури та змінюючи швидкість проліферації клітин або процесів, що збільшують ризик генетичної помилки [63-65]. Генотоксичні канцерогени викликають пухлини, безпосередньо впливаючи на генетичний матеріал (наприклад, ДНК, хромосоми). Такі речовини можуть викликати генні мутації, структурні хромосомні мутації та

геномні мутації [63, 64]. Якщо канцерогенний МоА не ідентифіковано, то з точки зору запобіжних заходів канцерогенна речовина часто вважається генотоксичним канцерогеном [66]. Порогом канцерогену є рівень впливу, нижче якого немає підвищеного ризику раку. Серед вчених та регуляторних органів існує загальний консенсус щодо прийнятності підвищеного ризику раку [67]. Рівні ризику раку є політичними рішеннями органів охорони здоров'я та становлять 1 на 100 000 ($< 1 \times 10^{-5}$) згідно з ВООЗ та 1 на 1 000 000 ($< 1 \times 10^{-6}$) у Нідерландах. Рівень ризику 1 на мільйон означає, що серед 1 мільйона людей, які постійно (24 години на день) протягом 70 років (передбачувана середня тривалість життя) зазнають впливу певної хімічної концентрації, до однієї людини може захворіти на рак. Для негенотоксичних канцерогенів зазвичай вважається, що поріг існує, оскільки механізм, що призводить до канцерогенезу, має найнижчий «рівень ефекту». Навпаки, для генотоксичних канцерогенів зазвичай вважається, що порогу немає, і що навіть дуже низька доза може сприяти побічним ефектам; тому «рівень без ефекту» (тобто рівень без спостережуваного побічного ефекту або NOAEL) неможливо визначити [63, 68].

Для оцінки канцерогенного потенціалу хімічної речовини першим кроком є визначення наявності відповідних даних про канцерогенність. Якщо доступні дані про канцерогенність, специфічні для хімічної речовини, можна провести оцінку ризику раку для цієї сполуки, бажано з використанням механістичних та токсикокінетичних даних. Використання механістичних даних (наприклад, досліджень взаємодії досліджуваної хімічної речовини з клітинними макромолекулами) може призвести до кращого відбору критичних ефектів, ідентифікації чутливої популяції, підвищення впевненості у визначенні небезпеки, з'ясування

релевантності даних про тварин для людини, чутливості, механізму дії та/або підтримки біологічної правдоподібності, що пов'язує вплив хімічної речовини з несприятливим наслідком, таким як канцерогенність. Токсикокінетичні дані, які включають опис швидкостей розподілу хімічних речовин у тканинах, дозволяють краще інтерпретувати та прогнозувати долю хімічних речовин в організмі [69]). Однак дані про токсичність та кінетику часто відсутні [70]. У таких випадках прогалини в даних можна заповнити (коли це можливо) за допомогою методу read-across та співвідношень структура-активність у моделях (Q)SAR [11]. Щойно наявні дані підтверджують, що канцерогенез є ключовим питанням для оцінки ризику, слід враховувати відповідні механізми дії, включаючи механізми будь-яких продуктів деградації або трансформації, при утворенні пухлини. Визначення того, чи підтверджують дані нелінійну (негенотоксичні/порогові канцерогени) або лінійну залежність доза-відповідь (генотоксичні/непорогові канцерогени) залежно від критеріїв, встановлених в оцінці ризику, вимагає розуміння МоА.

Після встановлення конкретної МоА (мінімальної допустимої дії) слід дотримуватися робочого процесу, описаного в кроці 3А робочого процесу. Оцінка ризику негенотоксичних канцерогенів повинна включати визначення HBGV та застосування відповідних факторів невизначеності (UF). Якщо для канцерогенного ефекту існує HBGV протягом життя, його слід використовувати; в іншому випадку слід встановити HBGV для узгодження з періодом впливу LTL. Бажаною точкою відправлення (preferred point-of-departure POD) для HBGV є контрольна доза (benchmark dose BMDL₁₀). Однак, якщо BMDL₁₀ недоступний, можна використовувати NOAEL (або найнижчий рівень спостережуваного небажаного ефекту

LOAEL) з відповідним UF. Вибрані UF повинні враховувати відмінності в токсикокінезиці та токсикодинаміці між тваринами та людьми, а також серед людських популяцій. UF за замовчуванням можуть змінюватися через міжіндивідуальну мінливість підгруп популяції (вагітні жінки та їхні плоди, новонароджені, маленькі діти або люди похилого віку). Якщо для встановлення HBGV даних недостатньо, можна використовувати підхід на основі межі експозиції (margin of exposure MOE) на основі найбільш відповідної POD та з урахуванням невизначеності. MOE – це відношення POD (бажано BMDL₁₀), отриманого в результаті токсикологічних досліджень на тваринах, до прогнозованого та/або розрахункового рівня експозиції для людини. Слід зазначити, що використання HBGV або MOE на основі досліджень довгострокової токсичності може вважатися запобіжним заходом при застосуванні до короткострокових сценаріїв LTL. Якщо оцінюваний сценарій експозиції LTL вказує на вищий рівень експозиції, ніж HBGV, можна вважати доцільним уточнення оцінки ризику, наприклад, візуалізація невизначеності в даних про експозицію та токсичність (наприклад, за допомогою програмного забезпечення Risk21). Крім того, для встановлення більш відповідної HBGV для експозиції LTL можна використовувати короткострокове дослідження. Часто спостерігаються змішані МоА, а також дозозалежні переходи в МоА, що ускладнює розуміння потенціалу лінійної або нелінійної залежності доза-відповідь у діапазоні низьких доз [11, 70]. Хоча деякі регуляторні органи припускають «лінійну безпорогову» модель для мутагенних канцерогенів, це припущення все частіше ставиться під сумнів, оскільки дослідження вказують на нелінійність мутагенних сполук [71]. Хоча наукові розробки дотримуються, офіційні рекомендації

компетентних органів є провідними для представленої тут структури.

Якщо для хімічної речовини неможливо оцінити ризик раку, то можна розглянути підхід за замовчуванням, такий як поріг токсикологічної небезпеки (toxicological concern TTC) [73]. TTC – це науково обґрунтований, практичний підхід до оцінки низькорівневого впливу хімічних речовин, коли дані про токсичність специфічної хімічної речовини обмежені або невідомі [74, 75]. Його було розроблено для пріоритетної оцінки ризику речовин із відомими хімічними структурами, включаючи ті, що мають або не мають структурних попереджень щодо генотоксичності, а також кінцевих точок, пов'язаних з раком та неракових захворювань. Цей підхід особливо корисний, коли очікується низький оральний вплив на людину. Якщо вплив перевищує відповідне значення TTC, рекомендується подальша оцінка в кожному окремому випадку. Деякі автори пропонують, щоб значення TTC були вищими для впливу LTL, ніж для хронічного впливу, особливо у випадку фармацевтичних забруднювачів, косметики та слідових хімічних речовин зі структурними попередженнями щодо генотоксичності [11, 76-79]. Сьогодні наголошується на необхідності створення спеціальної бази даних про гостру та іншу токсичність LTL для встановлення значень TTC, специфічних для LTL [80]. Такі значення можуть відігравати значну роль в оцінці ризику LTL. Якщо вплив хімічної речовини нижчий за значення TTC, хімічну речовину можна вважати такою, що має низьку ймовірність ризику з достатньою впевненістю [75, 81].

3b: оцінка небезпеки неканцерогенних хімічних речовин від впливу LTL

Початковий крок в оцінці неканцерогенних ефектів впливу LTL включає визначення будь-яких існуючих

даних про гостру або субхронічну токсичність, специфічну для хімічної речовини/або даних QSAR, які можна використовувати для оцінки ризиків для здоров'я людини. Якщо такі дані доступні, оцінку слід продовжити з кроку 3А робочого процесу. На цьому етапі важливо визначити, чи існує референтне значення (RfV) [рекомендоване значення для здоров'я (HBGV)] для заданого сценарію впливу. Якщо відповідне RfV недоступне, наступним міркуванням є те, чи є дослідження, яке використовувалося для встановлення RfV, подібним за тривалістю до оцінюваного сценарію впливу. Якщо тривалість дослідження відповідає сценарію впливу, RfV може бути скориговано шляхом зміни або видалення коефіцієнтів невизначеності (UF), які спочатку були застосовані для цілей екстраполяції. Наприклад, якщо RfV включало UF для врахування екстраполяції від субхронічного до хронічного впливу, і поточна оцінка стосується лише субхронічного впливу, UF для цієї екстраполяції може бути видалено. Якщо безпосередньо застосовного дослідження не існує, наступним кроком є порівняння доступних досліджень токсичності з відповідною тривалістю впливу та застосування відповідних коефіцієнтів невизначеності. Під час зміни RfV шляхом виключення UF вкрай важливо повторно оцінити, чи може інша токсикологічна кінцева точка стати критичною проблемою для заданої тривалості впливу. У випадках, коли дані про токсичність або QSAR для конкретної хімічної речовини відсутні, слід виконати крок 3В робочого процесу. Цей крок вимагає визначення, чи повинні спиратися оцінки впливу виключно на короткострокові референтні значення, чи також слід враховувати довгострокові значення. Токсикокінетичні та токсикодинамічні властивості даної хімічної речовини відіграють ключову роль у цьому визначенні. Зокрема, слід

оцінити два фактори: (1) чи залишається хімічна речовина або продукт її розпаду в організмі через низьке виведення відносно інтервалу між епізодами впливу, та (2) чи демонструє хімічна речовина достатню метаболічну стійкість для накопичення протягом багаторазового впливу [15]. Якщо виконується будь-яка з цих умов, вплив необхідно оцінювати відносно референтного значення, що застосовується до всієї тривалості впливу. Для оцінки потенціалу накопичення ключовим показником може служити період напіввиведення хімічної речовини або її активного метаболіту. Як зазначили Haber et al. [15], хімічна речовина вважається такою, що не накопичується, якщо інтервал між епізодами впливу щонайменше в п'ять разів перевищує її період напіввиведення, за умови, що механізми виведення не насичені. Якщо виведення відбувається за двофазною або багатофазною схемою, де початкова фаза швидкого виведення змінюється тривалою термінальною фазою, як запобіжний захід слід використовувати довший період напіввиведення, якщо немає достатніх підстав для використання коротшого. У певних випадках, таких як коли хімічна речовина зберігається в жирі або кістках і вивільняється лише за певних умов, використання коротшого періоду напіввиведення може бути доцільним. Ще одним важливим аспектом періодичного впливу є визначення того, чи зберігаються наслідки впливу між епізодами. Це включає оцінку того, чи можуть нешкідливі біологічні зміни прогресувати при повторному впливі, навіть при концентраціях нижчих за встановлені пороги для побічних ефектів [15]. Крім того, важливо враховувати не лише те, чи перевищують рівні впливу RfV, але й наскільки, оскільки це може вплинути на загальну оцінку ризику.

Крок 4: характеристика ризику

Характеристика ризику є завершальним етапом

процесу оцінки ризику та об'єднує інформацію з процесу оцінки впливу та небезпеки, а також включає короткий виклад та синтез усіх даних, які повинні сприяти висновку про характер та ступінь ризику, викликаного хімічною речовиною, у сценарії впливу LTL, тобто чи можна очікувати несприятливих наслідків від даного впливу LTL (канцерогенні чи неканцерогенні ефекти). Для неканцерогенних хімічних речовин ризик можна охарактеризувати шляхом порівняння оціненого (або вимірюваного) впливу (ADD) з доступними рекомендаціями щодо здоров'я, не пов'язаного з раком, такими як RfD, і це називається коефіцієнтом небезпеки (Hazard Quotient HQ). У разі недостатньої кількості даних слід розрахувати MOE. Для канцерогенних ефектів характеристика ризику залежить від механізмів канцерогенності та зв'язку між дозою та канцерогенною реакцією. Для характеристики ризику токсичних ефектів, які вважаються такими, що мають порогове або непорогове значення, використовувалися різні підходи. Щодо генотоксичних ефектів, зазвичай вважається, що порогу може не бути, і що існує певний ризик на будь-якому рівні впливу. Тому для речовин, які є генотоксичними та канцерогенними, рівні впливу слід контролювати до якомога нижчого рівня, наскільки це можливо (as low as reasonably achievable ALARA) [25]. Однак слід зазначити, що деякі хімічні речовини збільшують захворюваність на рак у експериментальних тварин негенотоксичними механізмами, і HBGV буде доречним для таких хімічних речовин.

7.4 Практичне застосування структури LTL

Структура дерева рішень для оцінки впливу LTL може бути застосована в різних сценаріях на практиці.

Наприклад, у сценарії сільськогосподарського стоку структура може бути використана для ідентифікації конкретних пестицидів, що використовуються на сусідніх полях, моніторингу проб води протягом пікових сезонів посіву та оцінки того, як тривалість та/або частота впливу цих пестицидів впливають на населення, особливо на вразливі групи населення, такі як діти. Аналогічно, у контексті промислових скидів, ця структура може допомогти охарактеризувати потенційні ризики для здоров'я місцевої громади. Це може бути особливо цінним, коли викиди змінюються з часом, наприклад, через сезонні зміни або під час операційних змін. Крім того, ця структура може бути ефективною у випадках природних забруднювачів, таких як підвищення рівня хімічних речовин через сезонні повені або міський стік після сильних дощів. У цих сценаріях ця структура може відстежувати коливання рівнів забруднювачів та оцінювати, чи ці тимчасові сплески впливу, незважаючи на їхню коротку тривалість, становлять ризик для здоров'я населення, особливо для чутливих груп.

Метод оцінки ризику LTL дозволяє характеризувати ризики реалістичних сценаріїв впливу хімічних речовин, які представляють вплив протягом (дуже) коротких або проміжних періодів. Загалом, результати показують, що оцінка ризику LTL є цінним інструментом для оцінки потенційної короткострокової присутності хімічних речовин у воді, призначеній для споживання людиною. Критичним аспектом цієї оцінки є врахування гострих та субхронічних ефектів, що є важливим для кращого розуміння ризиків впливу хімічних речовин. Для ефективної інтеграції цих ефектів у систему оцінки ризику вкрай важливо використовувати HBGV, спеціально розроблені для гострого та субхронічного впливу. Це включає встановлення короткострокових лімітів впливу,

які враховують сценарії високої концентрації та оцінюють кумулятивні ризики впливу від періодичного впливу хімічних речовин. На основі результатів оцінки ризику LTL можна впроваджувати стратегії зменшення ризику, такі як уникнення використання компонентів водорозподілу, які можуть сприяти впливу, та вибір матеріалів, що відповідають мінімальним вимогам до речовин, що контактують з питною водою, як зазначено в Директиві про питну воду [80].

Це дослідження [10] представляє структуру дерева рішень для оцінки короткострокового впливу хімічних забруднювачів у питній воді (LTL) для вирішення проблем, спричинених коливаннями рівнів забруднювачів у питній воді. Ця структура дозволяє краще оцінити потенційні ризики для здоров'я у випадках, коли концентрації забруднювачів змінюються з часом. Кілька аспектів потребують подальшої уваги. Значною перешкодою є відсутність вичерпних даних про змінні в часі концентрації багатьох забруднювачів у питній воді та їхній відповідний вплив на здоров'я. Обмежені токсикологічні дані, особливо для сценаріїв гострого та субхронічного впливу, ще більше ускладнюють процес оцінки ризику. Крім того, структура ще не враховує комбінований вплив хімічних сумішей, які часто представляють реальні сценарії впливу. Майбутні дослідження повинні зосередитися на вдосконаленні запропонованої структури, щоб включити оцінку ризику сумішей та врахувати кумулятивний та синергетичний вплив супутніх хімічних речовин. Розробка короткострокових HBGV, адаптованих до тривалості LTL-впливу, є ще однією критичною потребою. Досягнення в аналітичних методах, таких як скринінг нецільових речовин та вдосконалені інструменти моделювання, можуть сприяти точнішій оцінці впливу та безпеки. Крім того, зусилля, спрямовані на усунення невизначеностей у

біоаккумуляції та токсикокінетиці періодичного впливу, розширять застосовність цієї структури. Ще однією ключовою сферою для дослідження є інтеграція цієї структури в регуляторну практику та процеси прийняття рішень. Налаштовувані підходи, такі як використання адаптивних стратегій моніторингу та інструментів моделювання, можуть допомогти водоканалам та регуляторним органам проактивно реагувати на нові забруднювачі.

Література

1. van Dijk, J., Leopold, A., Flerlage, H., van Wezel, A., Seiler, T. B., Enrici, M. H., & Bloor, M. C. (2021). The EU Green Deal's ambition for a toxic-free environment: Filling the gap for science-based policymaking. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 17(6), 1105–1113. <https://doi.org/10.1002/ieam.4429>
2. Escher, B. I., Lamoree, M., Antignac, J. P., Scholze, M., et al. (2022). Mixture risk assessment of complex real-life mixtures—the PANORAMIX Project. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 12990. <https://doi.org/10.3390/ijerph192012990>
3. Schwela, D. (2024). Risk assessment, human health. In *Encyclopedia of Toxicology* (3rd ed., pp. 158–164). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00451-6>
4. de Oliviera, C. A. F., Franco, L. T., & Muaz, K. (2021). Modern approaches for the assessment of human exposure to dietary mycotoxins. In *Toxicological risk assessment and multi-system health impacts from exposure* (pp. 28). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85215-9.00039-8>
5. World Health Organization (WHO). (2022a). *Lead in drinking-water: Health risks, monitoring and corrective*

- actions. *Technical brief*. Retrieved September 2, 2022, from https://www.who.int/publications/i/item/22053_Lead_in_drinking-waters_Technical_brief
6. World Health Organization (WHO). (2022b). *Lead in drinking-water: Health risks, monitoring and corrective actions*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020863>
 7. World Health Organization (WHO). (2022c). *Lead in drinking-water: Health risks, monitoring and corrective actions. Technical brief*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020863>
 8. Amachree, D., Moody, A. J., & Handy, R. D. (2013). Comparison of intermittent and continuous exposures to cadmium in the blue mussel, *Mytilus edulis*: Accumulation and sub-lethal physiological effects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 95, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.04.023>
 9. Amachree, D., Moody, A. J., & Handy, R. D. (2014). Comparison of intermittent and continuous exposures to inorganic mercury in the mussel, *Mytilus edulis*: Accumulation and sub-lethal physiological effects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 109, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.07.025>
 10. Majid, S., Reus, A., Hoondert, R., Blokker, M., Dash, A., Houtman, C., Schriks, M., & Dingemans, M. M. L. (2025). A framework for evaluating less-than-lifetime exposures: Advancing toxicological risk assessment for drinking water quality. *Archives of Toxicology*, 99, 3147–3168. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04061-9>

11. Felter, S. P., Conolly, R. B., Bercu, J. P., et al. (2011). A proposed framework for assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens. *Critical Reviews in Toxicology*, *41*, 507–544.
12. MacPhail, R. C. (2001). Episodic exposures to chemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *933*(1), 103–111. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05817.x>
13. Matisoff, G., Brooks, G., & Bourland, B. I. (1996). Toxicity of chlorine dioxide to adult zebra mussels. *Journal AWWA*, *88*(8), 93–106. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1996.tb06603.x>
14. Panter, G. H., Thompson, R. S., & Sumpter, J. P. (2000). Intermittent exposure of fish to estradiol. *Environmental Science & Technology*, *34*(13), 2756–2760. <https://doi.org/10.1021/es991117u>
15. Haber, L. T., Sandhu, R., Li-Muller, A., Mohapatra, A., Petrovic, S., & Meek, M. (2016). Framework for human health risk assessment of non-cancer effects resulting from short-duration and intermittent exposures to chemicals. *Journal of Applied Toxicology*, *36*(9), 1077–1089. <https://doi.org/10.1002/jat.3345>
16. Undeman, E., Czub, G., & McLachlan, M. S. (2009). Addressing temporal variability when modeling bioaccumulation in plants. *Environmental Science & Technology*, *43*(10), 3751–3756. <https://doi.org/10.1021/es900265j>
17. Allegra, A., Spatari, G., Mattioli, S., Curti, S., Innao, V., Ettari, R., & Musolino, C. (2019). Formaldehyde exposure and acute myeloid leukemia: A review of the literature. *Medicina*, *55*(10), 638. <https://doi.org/10.3390/medicina55100638>
18. Checkoway, H., Dell, L., Boffetta, P., Gallagher, A. E., Crawford, L., Lees, P. S., & Mundt, K. A. (2015).

Formaldehyde exposure and mortality risks from acute myeloid leukemia and other lymphohematopoietic malignancies in the US National Cancer Institute cohort study of workers in formaldehyde industries. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(7), 785–794.

<https://doi.org/10.1097/jom.0000000000000466>

19. Niemann, L., Choi, J., Kneuer, C., & Tralau, T. (2023). Traditional and novel approaches to derive health-based guidance values for pesticides. *Current Opinion in Food Science*, 54, 101091. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2023.101091>
20. Rose, M. (2015). Risk assessment for dioxins and related compounds. In *Handbook of Environmental Chemistry*. https://doi.org/10.1007/698_2015_338
21. EFSA. (2021). Statement on the derivation of health-based guidance values (HBGVs) for regulated products that are also nutrients. *EFSA Journal*. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6479>
22. Herrman, J. L., & Younes, M. (1999). Background to the ADI/TDI/PTWI. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 30(2), S109–S113. <https://doi.org/10.1006/rtph.1999.1335>
23. Gray, P. J. (2023). Acceptable daily intake. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00504-2>
24. Goeden, H. (2018). Focus on chronic exposure for deriving drinking water guidance underestimates potential risk to infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(3), 512. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030512>
25. Public Health England (PHE). (2019). COC set of principles for consideration of risk due to less-than-lifetime exposure.

- G09_Less_than_lifetime_exposure_Final.pdf.
<https://publishing.service.gov.uk>
26. Barnes, D. G., & Dourson, M., Preufi, P., & Zaragoza, L. (1988). Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 8(4), 471–486. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(88\)90047-5](https://doi.org/10.1016/0273-2300(88)90047-5)
 27. Watts, R. J., & Teel, A. L. (2014). Groundwater and air contamination: Risk, toxicity, exposure assessment, policy, and regulation. In H. D. Holland & K. K. Turekian (Eds.), *Treatise on Geochemistry* (2nd ed., pp. 1–12). Elsevier.
 28. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2023). Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. Background Document 1A, March 15, 1993.
 29. Geraets, L., Nijkamp, M. M., & ter Burg, W. (2016). Critical elements for human health risk assessment of less-than-lifetime exposures. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.09.026>
 30. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2006). Interim Reregistration Eligibility Decision for Chlorpyrifos [PDF]. Archived from the original on February 5, 2007.
 31. Leusch, F. D. L., Khan, S., Deere, D., et al. (2020). Interim reregistration eligibility decision for chlorpyrifos. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 110, 104545. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104545>
 32. Solecki, R., Davies, L., Dellarco, V., Dewhurst, I., Raaji, M., & Tritscher, A. (2005). Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. *Food*

- and *Chemical Toxicology*, 43(11), 1569–1593.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.04.005>
33. World Health Organization (WHO). (2017). Guidance document for WHO monographers and reviewers evaluating contaminants in food and feed (Version 1.0). ISBN 978-92-4-151200-8.
 34. U.S. Department of Energy (DOE). (2016). *Temporary emergency exposure limits for chemicals: Methods and practice* (DOE-HDBK-1046-2016).
<https://www.standards.doe.gov/standards-documents/1000/1046-Bhdbk-2016>
 35. European Chemicals Agency (ECHA). (2013). *Guidance on Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (BPR), Volume III, Part B*.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/guidance_vol_iii_part_b_en
 36. European Commission. (2008). Factsheet: New rules on pesticide residue in food.
https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_mrl_legis_factsheet_en.pdf
 37. Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47–58.
<https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>
 38. Vorvolakos, T., Arseniou, S., & Samakouri, M. (2016). There is no safe threshold for lead exposure: A literature review. *Psychiatriki*, 27(3), 204–214.
<https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.273.204>
 39. Chen, X., Fei, W., Chen, C., & Fang, K. (2009). Seasonal changes in the concentrations of nitrogen and phosphorus in farmland drainage and groundwater of the Taihu Lake region of China. *Environmental*

- Monitoring and Assessment*, 169(1-4), 159–168.
<https://doi.org/10.1007/s10661-009-1159-3>
40. Sjerps, R., Ter Laak, T. L., & Zwolsman, G. J. (2017). Projected impact of climate change and chemical emissions on the water quality of the European rivers Rhine and Meuse: A drinking water perspective. *Science of the Total Environment*, 601-602, 1682–1694.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.250>
 41. Yang, S., Liang, M., Qin, Z., et al. (2021). A novel assessment considering spatial and temporal variations of water quality to identify pollution sources in urban rivers. *Scientific Reports*, 11, 8714.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-87671-4>
 42. Ter Laak, T. (2018). *Impact of industrial wastewater treatment plants on Dutch surface waters and drinking water sources*. BTO Report KWR 2018.006
 43. Baken, K. (2018). *Tools for human health risk assessment of emerging chemicals*. BTO Report 2018.030, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein
 44. European Medicines Agency (EMA). (2010). *Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicines* (EMA/CVMP/543/03-Rev.1).
 45. European Chemicals Agency (ECHA). (2012a). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose* (Version 2.1).
 46. European Chemicals Agency (ECHA). (2012b). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.14: Occupational exposure estimation* (Version 2.1, November 2012).
 47. European Chemicals Agency (ECHA). (2012c). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.19: Uncertainty analysis*.

- https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r19_en.pdf/d5bd6c3f-3383-49df-894e-dea410ba4335
48. European Chemicals Agency (ECHA). (2015). *Guidance on the biocidal products regulation, Volume III: Human health, Part B: Risk assessment* (Version 1.1).
 49. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). (2012). *The SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and Their Safety Evaluation* (8th revision, SCCS/1501/12).
 50. Hollender, J., van Bavel, B., Dulio, V., et al. (2019). High resolution mass spectrometry-based non-target screening can support regulatory environmental monitoring and chemicals management. *Environmental Sciences Europe*, 31, 42. <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0254-8>
 51. Wang, Y.-Q., Hu, L. X., & Zhao, J. H. (2022). Suspect, non-target and target screening of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in a drinking water system. *Science of the Total Environment*, 808, 151930.
 52. Pourchet, M., et al. (2020). Suspect and non-targeted screening of chemicals of emerging concern for human biomonitoring, environmental health studies and support to risk assessment: From promises to challenges and harmonisation issues. *Environment International*, 139, 105545. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105545>
 53. Hinnenkamp, V., Balsaa, P., & Schmidt, T. (2021). Target, suspect and non-target screening analysis from wastewater treatment plant effluents to drinking water using collision cross section values as additional identification criterion. *Analytical and Bioanalytical*

- Chemistry*, 414(1), 425–438.
<https://doi.org/10.1007/s00216-021-03263-1>
54. Dulio, V., Alygizakis, N., Ng, K., Schymanski, E. L., Andres, S., Vorkamp, K., Hollender, J., Finckh, S., Aalizadeh, R., Ahrens, L., Bouhoule, E., Cirka, L., Derksen, A., Deviller, G., Duffek, A., Esperanza, M., Fischer, S., Fu, Q., Gago-Ferrero, P., & Von Der Ohe, P. C. (2024). Beyond target chemicals: Updating the NORMAN prioritisation scheme to support the EU chemicals strategy with semi-quantitative suspect/non-target screening data. *Environmental Sciences Europe*. <https://doi.org/10.1186/s12302-024-00936-3>
55. Tadic, D., Manasfi, R., Bertrand, M., Sauvetre, A., & Chiron, S. (2022). Use of passive and grab sampling and high-resolution mass spectrometry for non-targeted analysis of emerging contaminants and their semi-quantification in water. *Molecules*, 27(10), 3167. <https://doi.org/10.3390/molecules27103167>
56. Wilson, T. P., Miller, C. V., & Lechner, E. A. (2024). Guidelines for the use of automatic samplers in collecting surface-water quality and sediment data. *Technical Methods*. <https://doi.org/10.3133/tm1d12>
57. Martin-Garcia, A. P., Egea-Corbacho, A., Franco, A. A., Rodriguez-Barroso, R., Coello, M. D., & Quiroga, J. M. (2023). Grab and composite samples: Variations in the analysis of microplastics in a real wastewater treatment plant in the South of Spain. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 11(2), 109486. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.109486>
58. Zulkifli, S. N., Rahim, H. A., & Lau, W. J. (2018). Detection of contaminants in water supply: A review on state-of-the-art monitoring technologies and their applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 2657–2689. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.09.078>

59. Locey, J. B. (2005). Risk assessment, human health. In *Encyclopedia of Toxicology* (2nd ed., pp. 727–733). <https://doi.org/10.1016/B0-12-369400-0/00851-6>
60. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2003). *Example exposure scenarios*. National Information Service, Springfield, PB2003-103280. <http://www.epa.gov/ncea>
61. Baken, K. A., & Kools, S. (2014). *Innovative testing strategies and their relevance for evaluating chemical drinking water quality*. BTO 2014.009, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein.
62. Schrenk, D. (2018). What is the meaning of “A compound is carcinogenic”? *Toxicology Reports*, 5, 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.04.002>
63. Hartwig, A., Arand, M., Epe, B., et al. (2020). Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens. *Archives of Toxicology*, 94, 1787–1877. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02733-2>
64. Nohmi, T. (2018). Thresholds of genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Toxicological Research*, 34(4), 281–290. <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.281>
65. Lee, S., Yum, Y., Kim, S., et al. (2013). Distinguishing between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by gene expression profiling and bioinformatic pathway analysis. *Scientific Reports*, 3, 2783. <https://doi.org/10.1038/srep02783>
66. EFSA. (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *EFSA Journal*, 282, 1–31.
67. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2005). *Guidelines for carcinogen risk assessment*.

- https://www.epa.gov/airtoxics/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf
68. SciCom. (2018). Use of the ‘margin of exposure’ (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food (SciCom 2018/12). Scientific opinion approved by the Scientific Committee on 21 June 2019. <https://www.favv-afscab.be>
 69. Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgartten, F. J. R., & Schoenfelder, G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, *118*(8), 1055–1070. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901716>
 70. Knepper, T. P., Reemtsma, T., & Schmidt, T. C. (2020). Persistent and mobile organic compounds—An environmental challenge. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *412*(20), 4761–4762. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02542-7>
 71. Slikker, W. Jr., Andersen, M. E., Bogdanfy, M. S., Bus, J. S., Cohen, S. D., Conolly, R. B., David, R. M., Doerrer, N. G., Dorman, D. C., Gaylor, D. W., Hattis, D., Rogers, J. M., Setzer, R. W., Swenberg, J. A., & Wallace, K. (2004). Dose dependent transitions in mechanisms of toxicity: Case studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *201*(3), 1682–1694. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.250>
 72. Lutz, W. K. (2009). The Viracept (nelinavir)-ethyl methanesulfonate case: A threshold risk assessment for human exposure to a genotoxic drug contamination? *Toxicology Letters*, *190*, 239–242. <http://api.kwrwater.nl/uploads/2020/07/Mededeling-096-Het-loodgehalte-van-drinkwater.pdf>

73. Baken, K., & Sjerps, R. (2016). The threshold of toxicological concern (TTC): Refinement of the concept and application to drinking water. BTO Report 2016.069, KWR Water Research Institute.
74. EFSA. (2019). Guidance on the use of the threshold of toxicological concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal*. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>
75. Ellison, C. A., Api, A., Becker, R. A., Efremenko, A., Gadhia, S., Hack, C. E., Hewitt, N. J., Varqin, M., & Schepky, A. (2021). Internal threshold of toxicological concern (ITTC): Where we are today and what is possible in the near future. *Frontiers in Toxicology*. <https://doi.org/10.3389/ftox.2020.621541>
76. European Medicines Agency (EMA). (2006). *Guideline on the limits of genotoxic impurities*. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP).
77. Muller, L., Mauthe, R. J., Riley, C. M., Andino, M. M., & Yotti, L. (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *44*(3), 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.12.001>
78. Kroes, R., Renwick, A. G., Feron, V., Galli, C. L., Gibney, M., Greim, H., Guy, R. H., Lhuguenot, J. C., & van de Sandt, J. J. (2007). Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, *45*, 2533–2562.
79. Felter, S., Lane, R. W., Latulippe, M. E., Craig, L. G., Olin, S. S., Scimeca, J. A., & Trautman, T. D. (2009). Refining the threshold of toxicological concern (TTC)

- for risk prioritization of trace chemicals in food. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2236–2245.
80. EFSA & WHO. (2016a). Review of the threshold of toxicological concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. *EFSA Supporting Publications*, EN-1006, 50.
81. Munro, I., Ford, R., Kennepohl, E., & Sprenger, J. G. (1996). Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology*, 34(9), 829–867. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(96\)00049-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(96)00049-x)
82. European Union (EU). (2020). Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption. *Official Journal of the European Union*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184>

РОЗДІЛ 8
ПОРІВНЯЛЬНІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ
(ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ) ПРИ ЗНЕЗАРАЖЕННІ
ВОДИ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН
(БІЛІ ЩУРИ) У СУБХРОНІЧНОМУ
ЕКСПЕРИМЕНТІ

Як відомо, питання нешкідливості діоксиду хлору (ДОХ) та його похідних (хлоритів та хлоратів) відносяться до категорії суперечливих та дискутабельних. Тим більше,

що основні дослідження у цьому напрямі проведено за кордоном у 80-90-х роках минулого сторіччя.

На наш погляд, істотною вадою токсикологічних досліджень ДОХ та його похідних є застосування в експериментах таких їх концентрацій у питній воді, які у практиці водопідготовки не зустрічаються. Наприклад, дози ДОХ, що використовуються для очищення та знезараження води в США, коливаються від 0,07 до 2,0 мг/л [1].

Вищевикладене визначило необхідність проведення субхронічного експерименту з оцінки впливу ДОХ, хлоритів та хлоратів на гематологічні параметри крові та біохімічні константи плазми крові та еритроцитів, зокрема деякі параметри перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та морфофункціональний стан внутрішніх органів; вивчення можливого впливу на генеративну функцію цих сполук, а також дослідження тих самих показників у щурів з першого потомства самок та самців з аналогічним питним режимом з метою непрямой оцінки ембріотоксичності та тератогенності ДОХ, хлоритів та хлоратів.

Вибір даних показників продиктований такими обставинами. Як свідчать дані літератури, первинною ймовірною мішенню ДОХ і хлоритів, як окислювачів, є система гемопоезу, що визначило вивчення основних показників під назвою «загальний аналіз крові». У зв'язку з можливим впливом утворених в організмі під впливом ДОХ вільних радикалів на стан антиоксидантного статусу ми визнали за необхідне визначення рівнів антиоксидантів прямої дії - каталази та супероксиддисмутази еритроцитів. Враховуючи, що вільні радикали можуть безпосередньо впливати на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), представилося доцільним вивчення утворення в плазмі крові первинного (дієнові кон'югати) та кінцевого (малонового діальдегід) продуктів ПОЛ [2].

Вибір органів-мішеней пояснювався думкою щодо можливого токсичного впливу на кишечник і яєчка, а також печінку [3]. Цитохімія катехоламінів в еритроцитах та гістохімія NO-синтази в тканинах, зокрема в селезінці, печінці, щитовидній залозі, кишечнику, за нашими даними, досі не вивчалася. Вибір цитохімічного та гістохімічного показника обумовлений тим, що визначення сумарних катехоламінів (СКА) та NO-синтази (маркера циклу оксиду азоту), як керуючих молекул, є досить чутливими тестами оцінки шкідливої дії ксенобіотиків [4-6].

Токсиколого-гігієнічну оцінку впливу ДОХ, хлоритів та хлоратів на організм лабораторних тварин (білі щури) у субхронічному (100 днів) експерименті проводили за наступною схемою.

Еквімолярні концентрації ДОХ, хлоритів та хлоратів становили 0,02 мМ/л або 1,35; 1,35; 1,67 мг/л відповідно.

Матеріалом цієї роботи послужили дані, отримані при дослідженні 260 білих щурів-самців лінії Вістар у віці 6 місяців. Відповідно до завдань роботи тварини були ранжовані на 4 групи.

Перша група, контрольна (65 тварин), щури, що споживали фасовану негазовану питну воду «Старий Миргород», що не містить залишкового дезінфектанта.

Друга група (65 тварин) – щури, які отримували таку ж воду, що містить ДОХ у постійній концентрації 1,35 мг/л.

Третя група (65 тварин) – щури, які отримували таку ж воду, що містить хлорити у постійній концентрації 1,35 мг/л.

Четверта група (65 тварин) – щури, які отримували таку ж воду, що містить хлорати у постійній концентрації 1,67 мг/л.

З метою оцінки можливого впливу ДОХ, хлоритів та хлоратів на потомство в окрему клітину поміщали самців та самок (по 5), які були ранжировані на ті ж групи.

Число щурів, взятих в експеримент, становило за групами 6, 12, 5, 7 відповідно.

Напування щурів здійснювали в умовах віварію, при вмісті на стандартній дієті, в режимі *ad libera* протягом 100 днів. Напування вагітних самок і молодих щурів здійснювали в тому ж режимі. Щурят-самців після завершення періоду лактації відсаджували в окремі клітини з наступним ідентичним дорослим шурам режимом напування та ранжування. Вік щурят-самців перед виведенням з експерименту становив 2 місяці.

Після завершення експерименту тварин виводили з досліду декапітацією, у них видаляли фрагменти селезінки, щитовидної залози, печінки, яєчок, кишківника.

Виведення тварин з експерименту проводили відповідно до вимог міжнародної конвенції з біоетики.

Досліджувані показники: гемоглобін, кольоровий показник, числа еритроцитів, лімфоцитів, лейкоцитарна формула, дієнові кон'югати та малоновий діальдегід плазми крові, каталаза та супероксиддисмутаза еритроцитів, перекисний гемоліз еритроцитів [6-9], загальна морфологія селезінки, печінки, нирок, яєчок, щитовидної залози, гістохімія NO-синтази, цитохімія катехоламінів в еритроцитах [5, 11, 12].

Отриманий гістологічний матеріал обробляли за стандартною методикою [11].

Вміст сумарних катехоламінів на мазках визначали методом М.Ю. Коломійця [12]. Оцінку вмісту катехоламінів здійснювали за кількістю гранул срібла, відкладених у тілі еритроцитів.

Активність NO-синтази (NO-S) визначали гістохімічно методом Д.Е. Коржевського [4]. Оцінку активності NO-S здійснювали за наступною схемою [13]:

Слідова активність – дифузне, прозоре сіре забарвлення препарату або його ділянок.

Слабка активність - сірувато-жовтувате фонове фарбування ділянок препаратів. Дрібні нечисленні гранули сірого або сірувато-жовтого кольору контурують судини та окремі клітини.

Помірна активність – поля фонового жовтувато-сірого або жовтуватого фарбування препарату. Дрібні та середні гранули жовто-коричневі та сіро-чорні контурують судини; жовтуваті гранули контурують клітини.

Висока активність – на великих ділянках препарату прозоре фонове жовто-коричневе фарбування. По контуру судин розташовуються коричневі або сіро-чорні дрібні та середні гранули. За контуром частини клітин середніх розмірів жовто-коричневі або коричневі гранули.

Статистичну обробку результатів досліджень виконували за комп'ютерною програмою STATISTICA (6,0 Statsoft) згідно [14].

8.1. Токсиколого-гігієнічні дослідження впливу ДОХ та його похідних (хлоритів та хлоратів) на показники крові та деякі значущі показники ПОЛ.

Для токсиколого-гігієнічної оцінки впливу ДОХ та його похідних (хлоритів та хлоратів) оцінювали зміни у системах крові та ПОЛ/АОС при тривалому (100 днів) споживанні питної води. Встановлено відсутність будь-яких значущих змін числа еритроцитів. Спостережувана недостовірною тенденція до зниження цього показника, певне, пов'язані з віковими змінами в організмі щурів, а не з впливом ДОХ чи його похідних. Кількість гемоглобіну

при цьому мала тенденцію до зниження, більш виражену при впливі ДОХ або хлоритів. Слід зазначити, що тенденції, що спостерігаються, не порушували балансу процесів еритропоезу і синтезу гемоглобіну. Підтвердженням цього є збереження кольорового показника (ЦП) крові практично незмінним за тривалого впливу вивчених сполук з питною водою.

Такий же незначний вплив мав ДОХ та його похідні на клітинний склад білої крові. Мала місце тенденція до зниження кількості лейкоцитів при дії хлоритів або хлоратів, тоді як ДОХ не впливав на цей показник. Що стосується кількості лімфоцитів, то цей показник мав досить виражену кореляцію з конкретним сполукою. Хлорити та хлорати незначно знижували кількість лімфоцитів, проте великий розкид цього показника у щурів після впливу хлоритів може свідчити про переважно індивідуальну реакцію організму піддослідних тварин на хлорити. Найбільше зниження кількості лімфоцитів спостерігалось при застосуванні ДОХ, проте вища величина помилки у тварин цієї підгрупи може свідчити про індивідуальну реакцію організму на цей агент.

Щодо специфічних клітинних компонентів білої крові, то споживання для пиття води з ДОХ та хлоритами не змінювало вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) у крові, тобто ці сполуки не впливали на процеси імунної відповіді. Разом з тим, слід відзначити формування неяскової тенденції до зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів, що у поєднанні з такою ж тенденцією у вмісті лімфоцитів дозволяє допускати можливість деякого зниження активності імунної відповіді. Крім того, збереження вмісту сегментоядерних нейтрофілів на початковому рівні свідчить про збереження процесів дозрівання лейкоцитів. Вміст еозинофілів мав тенденцію до зниження при дії всіх досліджуваних сполук,

при чому ця тенденція була найбільше виражена при дії ДОХ.

Оскільки з активністю еозинофілів пов'язують гістаміноутворення та розвиток алергічних реакцій, можна вважати, що застосування води, що містить ДОХ, сприяє зниженню алергізації організму.

Щодо вмісту моноцитів слід зазначити наступне. Застосування води з ДОХ не впливає на рівень їх вмісту, водночас хлорити чи хлорати створюють тенденцію до його збільшення. Активність моноцитів пов'язують із явищами фагоцитозу, отже, збільшення числа цих клітин може впливати на цю функцію крові, проте більш конкретне судження без оцінки функціональної активності фагоцитів було б некоректним.

Важливою складовою гомеостазу є система перекисного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ). Дослідження показників стану цих процесів при тривалому використанні води, що містила ДОХ або його похідні, не виявили значних достовірних змін. Вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду коливався навколо вихідних даних, при цьому розмах цих коливань знаходився в межах середньої помилки. Що стосується показників стану системи антиоксидантного захисту, слід відзначити незначну тенденцію до зростання цих показників, більш виражену при впливі ДОХ, ніж хлоритів і хлоратів.

Істотною характеристикою системи ПОЛ/АОЗ є баланс її складових, так як продукти ПОЛ мають виражену мембрано-деструктивну дію, а АОЗ її блокує, тим самим захищаючи мембрани. Баланс ПОЛ/АОЗ зберігався на рівні контролю за впливом усіх вивчених сполук. Підтвердженням судження про мембранно-протекторний ефект системи АОЗ є дані про стан перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

ДОХ, хлорити та хлорати не змінювали цієї величини. Це свідчить, що система АОЗ еритроцитів надійно запобігала дії продуктів ПОЛ на їх мембрани. Це підтверджує висока осмотична резистентність еритроцитів, яка залишалася незмінною при тривалому споживанні для пиття води, що містила вивчені сполуки в заданій концентрації.

Таким чином, ДОХ, хлорити та хлорати в концентраціях 1,35; 1,35; 1,67 мг/л не надавали негативного впливу на організм лабораторних тварин при тривалому застосуванні (100 днів), що проявлялося у відсутності достовірних змін показників крові, ПГЕ, ПОЛ.

Відсутність достовірних змін показників червоної крові, насамперед числа еритроцитів та гемоглобіну свідчить про стабільний стан системи гемопоезу порівняно з контролем. Це підтверджується даними про ПГЕ, який у піддослідних тварин не відрізнявся від контролю. Останнє дозволяє зробити висновок про достовірну незмінність важливого показника, що відображає статус еритроцитів – осмотичної резистентності. Лейкоцитарна формула у піддослідних тварин також не відрізнялася від контрольної групи, що свідчить про відсутність запальних процесів, алергозів та інших порушень імунного статусу. Звертає увагу також відсутність значного впливу ДОХ, хлоритів та хлоратів на показники ПОЛ, про що можна судити за стабільністю вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в плазмі крові як первинного та кінцевого продукту ПОЛ. Кількість вільних радикалів, які можуть утворюватися в організмі піддослідних тварин під впливом даних сполук як окислювачів у вивчених концентраціях, також не змінювалася, про що можна судити за відсутністю значних змін у рівнях антиоксидантів прямої дії (каталази та супероксиддисмутази).

З метою оцінки можливого впливу на генеративну функцію та біологічного ефекту ДОХ, хлоритів та хлоратів на перше потомство в окрему клітину поміщали самців та самок (по 5), які були ранжовані на ті ж групи.

Встановлено наступне. У контрольній групі і 2 дослідних (хлорити і хлорати) самки окотилися двічі – по 6, 5, 6 щурів у першому посліді і 8, 7, 7 щурів у другому посліді відповідно, тоді як у групі самців і самок, що споживали воду з ДОХ – тричі (9, 10, 8).

У щурів-самців у віці 2 місяці, які перебували на аналогічному дорослим щурам питному режимі, з потомства самок, які в процесі вагітності та лактації споживали воду із вмістом тих же сполук, що й основна група, визначали показники, ідентичні основній групі. Загальна кількість щурят-самців у контрольній та дослідних групах склала 6, 12, 5, 7 відповідно.

Встановлено, що досліджувані показники крові та ПОЛ/АОЗ у тварин дослідних груп не відрізнялися достовірно від контрольної. Оскільки докладний коментар до трактування отриманих даних практично ідентичний представленим вище результатам у дорослих щурів, можна з певною мірою ймовірності судити про відсутність значних змін показників, що оцінювалися.

Недостовірність досліджених параметрів порівняно з контролем у щурів-самців з першого потомства самок щурів, які споживали воду з тим же ранжуванням питного режиму, дозволяє зробити непряме судження про відсутність ембріотоксичності та тератогенності ДОХ, хлоритів та хлоратів у вивчених концентраціях.

8.2 Морфологічні особливості органів травлення та репродукції при тривалому впливі ДОХ та його похідних (хлоритів та хлоратів)

У щурів, які отримували воду з ДОХ, щодо досліджуваних органів виявлено наступне.

У печінці щурів цієї групи визначалася часточкова структура. Гепатоцити впорядковано зібрані у балки, проте до периферії часточки розміри гепатоцитів наростають і чіткість утворення балки знижується. Міжбалочні простори щільні, клітини Купфера плоскі. Самі гепатоцити характеризуються дрібнозернистою цитоплазмою та великим ядром. У частині ядер хроматин зібраний ближче до каріолем. Зустрічаються двоядерні гепатоцити. Судини триад та центральна вена тонкостінні, звичайного кровонаповнення. У деяких часточках біля центральної вени визначаються невеликі включення еозинофільного білка.

При дослідженні кишечника щурів цієї групи змін у його структурі не виявлено. Визначалися високі щільно розташовані ворсинки, епітелій звичайного виду, гістіоцитарна строма пухка. На відміну від щурів четвертої групи (що одержували воду, що містить хлорати), діapedезного виходу еритроцитів не виявлено.

При дослідженні яєчка встановлено, що зовнішня білочна оболонка цілісна, щільна, однорідна. Канальці яєчка щільно прилягають один до одного. Інтерстицій дуже ніжний і його дуже мало. Зовнішня базальна мембрана каналців ціла, щільна, тонка. Клітини Сертоллі плоскі, розташовані на мембрані. Над ними шар сперматогоніїв, які візуально розташовуються щільніше, ніж у щурів інших груп, включаючи інтактні, а в деяких каналцях формують нагромадження (одне - два на canaleць).

Сперматоцити I та II порядку розташовуються у двох шарах, але щільність їх розташування візуально вища, ніж у щурів інших груп, зокрема контрольної. Внутрішня частина каналця заповнена сперматозоїдами, просвіт не

визначається, у центрі сперматозоїди перемішані із зернистим секретом.

При дослідженні печінки щурів, які отримували воду з хлоритами, виявлено наступне. Зовнішня структура печінки без змін. Гепатоцити впорядковано розташовуються у балках. Судини триад та центральна вена помірно повнокровні, стінки їх звичайного вигляду. Міжбалочні щілини зімкнуті. Цитоплазма гепатоцитів блідозабарвлена, дрібнозерниста. Ядра різних розмірів із помірною інтенсивністю забарвлення. Зустрічаються двоядерні клітини.

При дослідженні кишечника у щурів цієї групи патологічних змін слизової оболонки не виявлено. Ворсинки слизової високі, щільно примикають одна до одної. Епітелій, що покриває їх, високий, циліндричний, ядра невеликі овальні, розташовані біля основи клітини. Келихоподібних клітин середня кількість, розміри їх невеликі.

У стромі ворсинок гістіоцитарні елементи розташовуються з помірною щільністю. Центральна судина ворсинки звичайного виду, кровонаповнення її помірне.

При дослідженні яєчка у щурів цієї групи виявлено наступне. Білкова оболонка щільна однорідна. Звивисті каналці щільно упаковані, міжканальцева строма представлена одиничними фіброцитами та невеликою кількістю тонких фіброзних волокон. Звивисті каналці мають щільну, тонку базальну мембрану, де розташовані плоскі клітини Сертолі з овальними щільними ядрами. Над ними розташовуються сперматогонії в один ряд на досить значній відстані один від одного. Шари сперматоцитів I і II порядків містять клітини, що розташовуються в один ряд у кожному шарі. Шар сперматозоїдів досить широкий з помірною щільністю

розподілу клітин. У центрі канальця у просвіті зернистий вміст.

У групі тварин, які споживали воду з хлоратами, досліджувані органи мали такі характеристики.

У печінці щурів зберігається часточкова структура. Усередині часточки гепатоцити впорядковано розташовуються у балках. Міжбалкові простори щільні, клітини Купфера плоскі. Цитоплазма гепатоцитів слабобазофільна, дрібнозерниста. У частині їх зернистість збирається ближче до ядра, звільняючи перинуклеарну зону. Ядра гепатоцитів середніх розмірів, помірного забарвлення, у частині ядер хроматин зібрано поблизу оболонки. Судини тріад та центральна вена тонкостінні, повнокровні, навколо деяких є діapedезні виходи еритроцитів.

При дослідженні кишківника встановлено, що структура його стінки без особливостей. Ворсинки слизової оболонки високі, розташовуються щільно. Епітелій високий циліндричний, невеликі ядра розташовуються в базальній частині клітини. У частині ядер хроматин розташовуються ближче до каріолем.

Строма представлена пухко упакованими гістіоцитами та центральною помірною повнокровною судиною. У частині ворсинок навколо судини строми є діapedезні виходи еритроцитів.

Ячко характеризувалася наступним чином. Зовнішня білкова оболонка однорідна, щільна. Звивисті канальці розташовуються щільно, строма представлена

одиночними фіброзними волокнами та одиночними клітинами. Зовнішня мембрана канальців тонка, щільна, не ушкоджена. На ній розташовуються досить рідко плоскі клітини Сертоллі із щільними ядрами. Сперматогонії лежать в один шар, відстань між ними досить велика. Ядра їх звичайного вигляду, забарвлення дещо бліде.

Сперматоцити I та II порядку розташовуються паралельними шарами. Зрілі сперматозоїди рихло заповнюють внутрішню частину каналця.

Таким чином, дані морфологічних досліджень свідчать про те, що ДОХ та його похідні (хлорити та хлорати) не викликають у деяких органах шлунково-кишкового тракту та органах репродукції значних патологічних змін.

8.3 Особливості стану обміну деяких керуючих молекул при тривалому споживанні води, що містить ДОХ або його похідні (хлорити та хлорати)

Результати досліджень рівня сумарних катехоламінів (СКА) в еритроцитах щурів свідчать, що тривале споживання води, яка містить ДОХ та хлорити, не впливає на вміст СКА, які у цих груп тварин залишалися на рівні нижньої межі норми.

Для хлоратів констатовано деяке зниження цього показника щодо цієї межі. Однак, відмінності для всіх досліджуваних сполук були недостовірні ($p > 0,05$).

Гістохімічне визначення активності NO-S у тканині селезінки інтактних щурів показало, що ділянки препарату мають сірувато-жовтувате, прозоре, фонове фарбування. У центральній частині фолікулів розпорошені дрібні сірувато-жовті гранули. Такі ж гранули контурують синуси фолікулів. Отримані дані свідчать про слабку активність NO-S. У щурів, що отримували воду з ДОХ, дослідження активності NO-S у селезінці показало наявність ділянок з фоновим сіро-жовтим забарвленням. У центрі фолікула розпорошено невелику кількість гранул такого ж кольору. У периферичній зоні досить численні скупчення гранул такого ж сіро-жовтого кольору. Активність помірна.

У щурів, що отримували воду з хлоритами, у препаратах визначається прозоре, фонове жовтувато-коричнєве фарбування. У фолікулах у центральному відділі розпорошені дрібні чорно-коричнєві гранули. У периферичній зоні фолікула такі ж гранули формують поодинокі кільцеподібні структури (можливо тіла клітин). По контуру синусів у секторах селезінки розподіляються нечисленні сіро-чорні гранули. Активність NO-S оцінено як проміжну між помірною та високою.

Визначення активності NO-S у селезінці щурів, що отримували воду з хлоратами, показало, що великі ділянки препарату мають дифузне прозоре темно-жовте забарвлення. У центрі фолікула розпорошені дрібні чорні гранули. Такі ж гранули формують нечисленні кільцеві структури у периферичній зоні фолікула. Нечисленні сіро-чорні гранули розташовані за контуром синусів. Активність NO-S оцінено як помірну або дещо вищу.

Загалом можна говорити про деяке посилення активності NO-S у селезінці при отриманні щурами води, що містить ДОХ або його похідні. При цьому хлорити та хлорати посилювали цю активність, тоді як ДОХ більшою мірою впливав на кількість клітинних елементів з активністю NO-S.

У випадках, коли щури одержували воду, що містила хлорити, гістохімічне визначення активності NO-S виявляло ділянки препарату з ідентичним забарвленням у контролі. Візуально кількість гранул, що контурують судини, була більшою, ніж у контролі. Різниця у кількості гепатоцитів, що виявляють реакцію NO-S та у кількості гранул у них у піддослідних та інтактних тварин не виявлено. Загалом активність NO-S можна визначити як слабку.

Визначення активності NO-S у печінці щурів, що одержували воду з хлоратами, виявило наявність ділянок

препарату, що мають бліде, прозачне, сіро-жовтувате забарвлення, тобто активність була слідовою.

Нарешті, визначення активності NO-S у печінці щурів, що одержували воду з ДОХ, виявило дифузне жовто-сіре фонове окраслення препаратів. У судинах та частині клітин за контуром середніх розмірів нечисленні сіро-жовті гранули. Активність NO-S оцінювалася як слабка чи помірна.

Визначення активності NO-S у тканинах кишечника показало, що реакція мала місце у стромі ворсинок, яка у інтактних щурів має дуже бліде жовте фонове забарвлення, на цьому фоні визначаються поодинокі скупчення з декількох дрібних чорних гранул. Можна говорити про слідову чи близьку до слабкої реакції.

У тих випадках, коли активність NO-S визначали в тканині кишечника щурів, які одержували воду з хлоритами, проведення гістохімічної реакції виявляло у стромі ворсинок невеликі ділянки сірувато-жовтуватого, прозачного фарбування, тобто можна говорити про слідову реакцію.

Споживання щурами води, що містила хлорати, супроводжувалося слідовою реакцією NO-S за даними гістохімічного дослідження. Картина при мікроскопії була аналогічною описаної раніше у щурів, які отримували воду з хлоритами.

Гістохімічне виявлення активності NO-S в тканині кишечника щурів, що отримували воду з ДОХ, не виявило відмінностей з попередніми тваринами, тобто спостерігалася слідова реакція.

Таким чином, проведені дослідження показали, що тривале споживання води, що містить воду з еквімолярними (0,02 мМ/л) концентраціями ДОХ та його похідних (хлоритів і хлоратів) (1,35; 1,35; 1,67 мг/л) не надає значущого впливу на рівень СКА. Така сама

закономірність була характерна для активності NO-S у тканинах щурів, за винятком селезінки, де активність NO-S у всіх дослідних групах дещо зростала. Можна вважати, що експресія утворення оксиду азоту в лімфоїдних елементах може свідчити про особливості імунної відповіді при дії вивчених сполук.

Обговорюючи отримані дані, слід вважати за доцільне зупинитися на наступних принципових аспектах обґрунтування нешкідливості ДОХ та його похідних у вивчених концентраціях.

При цьому ми виходили з принципу, що раніше не застосовувався, а саме еквімолярності концентрацій ДОХ, хлоритів і хлоратів, які становили 0,02 мМ/л або 1,35; 1,35; 1,67 мг/л.

Насамперед, слід зазначити відсутність змін у системі гемопоэза, тому що подібні зрушення фіксувалися при дії цих сполук (особливо ДОХ і хлоритів), рівні яких перевищували реальні для водопідготовки.

Не викликає сумніву і стабільний стан системи ПОЛ/АОЗ піддослідних тварин, оскільки кількість вільних радикалів, що утворюються при впливі ДОХ, хлоритів і хлоратів, ймовірно, незначна у порівнянні з буферною ємністю АОС.

Відсутність значних змін ПГЕ свідчить про достовірну незмінність важливого показника, що відбиває статус еритроцитів – осмотичної резистентності.

Таким чином, ці сполуки не надають негативного впливу на організм лабораторних тварин, що виражається у відсутності достовірних змін показників крові, ПГЕ, ПОЛ.

Недостовірність досліджених параметрів порівняно з контролем у першому потомстві самок щурів, які споживали воду з тим самим ранжируванням питного режиму, дозволяє висловити непряме судження про

відсутність ембріотоксичного та тератогенного ефекту ДОХ, хлоритів та хлоратів у вивчених концентраціях.

При проведенні гістологічних та гістохімічних досліджень ми були зорієнтовані на тих органах-мішенях, пошкодження яких кореспондується з даними літератури, а саме на епітелії шлунково-кишкового тракту та яєчка [3]. Йдеться про констатоване інгібування включення ^3H -тимідину в ядра клітин яєчок та тонкої кишки в результаті споживання щурами питної води з вмістом 10 та 100 мг/л ДОХ та хлориту протягом трьох тижнів. Це дозволило авторам огляду [15] відзначити як одну з основних перешкод впровадження ДОХ для знезараження питної води ймовірний токсичний вплив на епітелій шлунково-кишкового тракту та репродуктивну функцію у цих дозах.

При гістологічних дослідженнях кишечника піддослідних тварин, які споживали воду з ДОХ та хлоритами, не встановлено жодних структурних змін у слизовій оболонці піддослідних тварин.

При дослідженні яєчка щурів, які споживали воду з ДОХ, встановлено раніше не описане у літературі явище стимуляції сперматогенезу. Візуально сперматогонії розташовуються щільніше, ніж у щурів інших груп, а в деяких каналцях формують нагромадження (одне - два на каналець). Виявлений ефект пояснює більш високу плідність щурів у цій групі порівняно з іншими дослідними та контрольними, які перебували в аналогічних умовах питного режиму та досліджувалися окремо з метою оцінки впливу на репродуктивну функцію. Здорове потомство свідчить про відсутність впливу на народжуваність, як це показано в роботі [16], яка оцінює наслідки для розвитку та народжуваності: констатовано зниження числа зачатків і живих плодів у самок щурів під впливом ДОХ у кількості 100 мг/л або 10 мг/кг/день під час вагітності.

Слід зазначити, що хлорати викликали діapedези еритроцитів у тканинах печінки та кишечника.

В результаті проведених цитохімічних досліджень вмісту сумарних катехоламінів в еритроцитах встановлені рівні, близькі до нижньої межі норми, при цьому розбіжності між контрольною і дослідними групами недостовірні ($p > 0,05$). Разом з тим, нами відзначено деяке зростання активності NO-S у тканині селезінки у дослідних групах.

Аналіз свідчить про наступне. Вивчена залишкова концентрація хлоритів майже вдвічі перевищує рівень, рекомендований ВООЗ [17-20] і майже в 7 разів – існуючий вітчизняний норматив (0,2 мг/л) [21]. Разом з тим, при концентрації ДОХ 1,35 мг/л кількість хлоритів, що утворюються, становитиме максимально 70 % від введеного вихідного реагенту, тобто близько 1 мг/л [22]. Це порівняно з нормативом US EPA для цієї сполуки (1 мг/л) [22], перевищує рівень, рекомендований ВООЗ (0,7 мг/л) [17-20], разом з тим значно нижче встановленого нешкідливого рівня 1,7 мг/л згідно з даними літератури [23]. Враховуючи, що залишкова концентрація хлоратів не перевищує 1% від введеного ДОХ [22], можна судити про нешкідливість ДОХ при знезараженні води у вивченій концентрації.

Як відомо, можливість екстраполяції даних досліджень лабораторних тварин на людину є відносною. Для токсикологічної значимості ДОХ, хлоритів та хлоратів, це має безпосереднє відношення.

На думку D. Liriak та N. Drouot [24], результати досліджень на людях обмежені та недостатні для якісної оцінки ризику. Це зумовлено різними причинами: недоліками рівня впливу в клінічних дослідженнях, контролю спільно діючих факторів, включення груп високого ризику, інформації про вплив доступних

епідеміологічних досліджень. З цього погляду єдина альтернатива для оцінки ризику – екстраполяція даних, отриманих під час досліджень на лабораторних тваринах.

Обговорюючи явище стимуляції сперматогенезу при споживанні питної води, що містить ДОХ у концентрації 1,35 мг/л, слід нагадати про сперматоцидний ефект ДОХ у дозі 16 мг/кг/день (1000 мг/л) у мишей [25]. З нашої точки зору, у даному випадку має місце раніше описане у вітчизняній літературі явище парадоксальної токсичності, яке в зарубіжних джерелах літератури сформувалося як концепція гормезису або U-ефекту, що означає двофазову статистично достовірну дію хімічних речовин (ксенобіотиків, токсикантів), при якому малі дози викликають стимуляцію біологічних показників, тоді як великі дози інгібують ці показники.

Ця концепція є настільки цікавою, багатогранною і суперечливою, що доцільно проаналізувати ці дані, а також деякі інші результати в окремому розділі.

Аналіз результатів проведених досліджень з токсиколого-гігієнічної оцінки ДОХ, хлоритів та хлоратів, опублікованих раніше, дозволив зробити наступні висновки [26-39].

1. Встановлено, що ДОХ, хлорити та хлорати у концентраціях 1,35; 1,35; 1,67 мг/л не надають негативного впливу на організм лабораторних тварин (білі щури) при тривалому споживанні питної води протягом 100 днів, що виражається у відсутності достовірних змін показників крові, ПГЕ, балансу ПОЛ/АВС.
2. Констатовано деяке перевищення плодючості групи самців і самок, які споживали воду з ДОХ, у порівнянні із контрольною та іншими дослідними групами.

3. Недостовірність досліджених параметрів порівняно з контролем у щурів-самців з першого потомства самок щурів, які споживали воду з тим же ранжуванням питного режиму, дозволяє зробити непряме судження про відсутність ембріотоксичності та тератогенності ДОХ, хлоритів та хлоратів у вивчених концентраціях.
4. Показано, що за заданих умов експерименту вивчені сполуки не викликають у шлунково-кишковому тракті та органах репродукції патологічних змін. Разом з тим, констатовано збільшення щільності розподілу сперматогоніїв у каналцях яєчок, властиве впливу ДОХ, деяке зростання активності NO-S в тканині селезінки у всіх дослідних групах, що, ймовірно, пояснюється ефектом гормезису, а також наявність діapedезних виходів еритроцитів у тканинах.
5. Передбачається, що тривала дія на організм малих доз вивчених сполук викликає певні зрушення у метаболічних процесах у різних органах та системах. Виходячи з цього, є необхідним подальше дослідження цих аспектів впливу ДОХ, хлоритів та хлоратів на організм.

Література

1. U.S. Environmental Protection Agency. (1999). *EPA guidance manual: Alternative disinfectants and oxidants* (EPA 815-R-99-014). Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
2. Horiachkovskiy, A. M. *Klinicheskaia biokhimiia*. 2nd ed., revised and expanded. Odesa: Astroprint, 1998. Chapter: *Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantov*, pp. 361–373. [Clinical Biochemistry. Lipid Peroxidation and Antioxidants]

3. Suh, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1984). Biochemical interactions of chlorine dioxide and its metabolites in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13(2), 163–169.
4. Korzhevskii, D. E. *Opredelenie aktivnosti NADF–N–diafarazy v golovnom mozge kryv posle fiksatsii raznoi dlitel'nosti*. Morphology, 1996, Vol. 109, No. 3, pp. 76–77. [Determination of NADPH-Diaphorase Activity in the Rat Brain after Fixation of Different Duration]
5. Reutov, V. P., Sorokina, E. G., Okhotin, V. E., et al. *Tsiklicheskie prevrashcheniia oksida azota v organizme mlekopitaiushchikh*. Moscow: Nauka, 1997. Chapter 2, pp. 30–41. [Cyclic Transformations of Nitric Oxide in Mammalian Organisms]
6. Reutov, V. P., Gozhenko, A. I., Sorokina, E. G., et al. *Problemy oksida azota i tsiklichnosti v meditsine*. Odesa, 2005, pp. 51–61. [Problems of Nitric Oxide and Cyclicity in Medicine]
7. Danilova, L. A. (Ed.). *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniia*. Saint Petersburg, 2003. 736 p. [Handbook of Laboratory Research Methods]
8. Horiachkovskiy, A. M. *Klinicheskaia biokhimiia v laboratornoi diagnostike: spravochnoe posobie*. 2nd ed., revised and expanded. Odesa: Ekologiya, 2005. 616 p. [Clinical Biochemistry in Laboratory Diagnostics]
9. Kontorshchikova, K. N. *Perekisnoe okislenie lipidov v norme i patologii*. Nizhnii Novgorod, 2000. 24 p. [Lipid Peroxidation in Normal Conditions and Pathology]
10. Horiachkovskiy, A. M. *Klinicheskaia biokhimiia*. 2nd ed. Odesa: Astroprint, 1998. Chapter: *Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantov*, pp. 361–373.

- [Clinical Biochemistry. Lipid Peroxidation and Antioxidants]
11. Merkulov, G. A. *Kurs patogistologicheskoi tekhniki*. Leningrad: Medgiz, 1961. 340 p. [Course of Pathohistological Techniques]
 12. Kolomoiets, M. Yu., Shaplavskiy, M. V., Mardar, H. I., et al. *Erytrotsyt pry zakhvoriuvanniakh vnutrishnikh orhaniv*. Chernivtsi: Bukovinian State Medical Academy, 1997. 236 p. [The Erythrocyte in Diseases of Internal Organs]
 13. Nasybullin, B. A., Tsypkalenko, V. O., & Palanichka, O. V. *Uchast NO-syntaznykh system u protsesakh starinnia shkiry*. *Dermatology and Venereology*, 2002, No. 2, pp. 64–68. [Participation of NO-Synthase Systems in Skin Aging Processes]
 14. Glantz, S. *Mediko-biologicheskaiia statistika*. Moscow: Praktika, 1999, pp. 81–119. [Biomedical Statistics]
 15. Couri, D., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 13–21.
 16. Taylor, D. H., & Pfohl, R. J. (1985). Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In *Water chlorination: Environmental impact and health effects* (Vol. 5, pp. 355–364).
 17. World Health Organization. (2004). *Guidelines for drinking water quality* (3rd ed., Vol. 1). Geneva: WHO.
 18. World Health Organization. (2011). *Guidelines for drinking water quality* (4th ed., Vol. 1). Geneva: WHO.
 19. World Health Organization. (2017). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first addendum*. Geneva: WHO.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf>

20. World Health Organization. (2022). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>
21. Ministry of Health of Ukraine. *Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl "Hihiienichni vymohy do vody pytnoi..."* Order No. 400, 2010. [State Sanitary Norms and Rules for Drinking Water Intended for Human Consumption]
22. Mokiienko, A. *Dioksyd khloru. Vol. 1. Khimiia*. Monograph. 2025. 611 p. [Chlorine Dioxide. Vol. 1. Chemistry]
23. Harrington, R. M., Romano, R. R., Don Gates, et al. (1995). Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(1), 21–28.
24. Lipiak, D., & Drouot, N. (2000). Skutki zdrowotne zastosowania ClO₂ do dezynfekcji wody pitnej. In *IV Międzynarodowa Konferencja "Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wód"* (pp. 79–96). Kraków–Poznań, Poland.
25. Meier, J. R. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7, 201–210.
26. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., & Gozhenko, A. I. *Toksikologo-gigienicheskaia otsenka dioksida khloru kak sredstva obezzarazhivaniia vody*. Modern Problems of Toxicology, 2006, No. 4, pp. 44–49.

- [Toxicological and Hygienic Assessment of Chlorine Dioxide as a Water Disinfectant]
27. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., & Gozhenko, A. I. *Analiz riskov dlia zdorov'ia naseleniia pit'evoi vody, obezzarazhennoi dioksidom khloro*. Actual Problems of Transport Medicine, 2006, No. 1 (7), pp. 138–150. [Health Risk Analysis of Drinking Water Disinfected with Chlorine Dioxide]
 28. Gozhenko, A. I., Petrenko, N. F., Mokiienko, A. V., et al. *Biologichni osnovy ekolohichnoi bezpeky vykorystannia khimichnykh zasobiv znezzarazhuvannia vody*. Journal of the Academy of Medical Sciences, 2008, Vol. 14, No. 1, pp. 134–149. [Biological Basis of Environmental Safety of Chemical Drinking Water Disinfection Agents]
 29. Nasybullin, B. A., Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., et al. *Osobennosti sostoianiiia obmena nekotorykh upravliaiushchikh molekul pri dlitel'nom potreblenii vody s dioksidom khloro*. Actual Problems of Transport Medicine, 2008, No. 1 (11), pp. 88–93. [Metabolic Features of Regulatory Molecules during Long-Term Consumption of Water Containing Chlorine Dioxide]
 30. Nasybullin, B. A., Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., et al. *Morfologicheskie osobennosti organov pishchevarennia i reproduksii pri dlitel'nom vozdeistvii dioksida khloro*. Bulletin of Morphology, 2008, Vol. 14, No. 1, pp. 219–221. [Morphological Features of Digestive and Reproductive Organs under Long-Term Exposure to Chlorine Dioxide]
 31. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., Gozhenko, A. I., et al. *Dioksid khloro i pit'evaia voda: k obosnovaniuu bezvrednosti (1)*. Modern Problems of Toxicology,

- 2008, No. 1, pp. 42–45. [Chlorine Dioxide and Drinking Water: Substantiation of Safety (Part 1)]
32. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., Gozhenko, A. I., et al. *Dioksid khloro i pit'evaia voda... (2): Khlority kak proizvodnye dioksida khloro*. Modern Problems of Toxicology, 2008, No. 2, pp. 51–54. [Chlorine Dioxide and Drinking Water: Chlorites as Derivatives (Part 2)]
33. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., Gozhenko, A. I., et al. *Dioksid khloro i pit'evaia voda... (3): Otsenka znachimosti khloratov*. Modern Problems of Toxicology, 2008, No. 3, pp. 28–32. [Chlorine Dioxide and Drinking Water: Significance of Chlorates (Part 3)]
34. Mokiienko, A. V. *Toksikologo-gigienicheskoe obosnovanie bezvrednosti dioksida khloro*. Hygiene of Settlements, 2008, Issue 52, pp. 75–86. [Toxicological and Hygienic Substantiation of Chlorine Dioxide Safety]
35. Mokiienko, A. V. *Dioksid khloro: kriticheskii analiz nekotorykh publikatsii*. Water and Water Treatment Technologies, 2003, No. 3 (7), pp. 68–71. [Chlorine Dioxide: Critical Analysis of Selected Publications]
36. Mokiienko, A. V. *O bezopasnosti dioksida khloro ili kriticheskii analiz publikatsii–2*. Water and Water Treatment Technologies, 2006, No. 1 (17), pp. 23–27. [On the Safety of Chlorine Dioxide: Critical Analysis of Publications–2]
37. Petrenko, N. F., & Mokiienko, A. V. *Khlority v pit'evoi vode: toksikologo-gigienicheskie, tekhnologicheskie, analiticheskie aspekty*. Proceedings of the II International Congress “Water, Beverages, Juices”. Moscow, 2004, pp. 101–102. [Chlorites in Drinking

Water: Toxicological, Hygienic, Technological and Analytical Aspects]

38. Petrenko, N. F., & Mokiienko, A. V. *Aspekty bezopasnosti pit'evoi vody, obezzarazhennoi dioksidom khloro*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference “Water, Beverages, Juices”. Moscow, 2005, pp. 45–49. [Safety Aspects of Drinking Water Disinfected with Chlorine Dioxide]
39. Mokiienko, A. V., Petrenko, N. F., & Gozhenko, A. I. *Toksikologicheskaia otsenka vliianiia dioksida khloro i ego proizvodnykh na organizm*. Proceedings of the III International Water Forum “AQUA UKRAINE – 2005”. Kyiv, 2005, pp. 219–222. [Toxicological Assessment of the Effects of Chlorine Dioxide and Its Derivatives on the Organism]

РОЗДІЛ 9

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ВОДИ, ОБРОБЛЕНОЇ ДІОКСИДОМ ХЛОРУ, НА БАКТЕРІАЛЬНИХ ТЕСТ - КУЛЬТУРАХ

Вивчено токсичність та мутагенну активність зразків води до та після обробки діоксидом хлору в процесі впровадження даної технології у конкретні технологічні схеми водопідготовки [1-10]. Як методичну основу для вивчення використано модифікацію стандартного тесту Еймса [11, 12], заснованого на застосуванні репараційно-дефектних штамів *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium* TA 100 та *S. typhimurium* TA 98), що містять одну з чотирьох мутацій у гістидиновому опероні. Застосування тесту Еймса та його різних модифікацій дозволяє виявити присутність мутагенів у природних та стічних водах [13-15].

Використані для біотестування мутантні штами *S. typhimurium* TA 100 та *S. typhimurium* TA 98 дефектні за системою синтезу гістидину та біотину і, внаслідок цього, нездатні до самостійного розмноження поза лабораторними умовами. Мутація *gal bio urv* В викликає додаткові порушення систем відновлення пошкодженої ДНК за рахунок синтезу ендонуклеази 1, підвищення проникності клітинної стінки бактерій та порушення синтезу біотину (*bio*). Наявність плазміди рКМ 101 забезпечує стійкість до ампіциліну та підвищує частоту спонтанного та індукованого мутагенезу.

Використання для біотестування мутантних штамів сальмонели забезпечує можливість одночасної реєстрації

токсичної дії та мутагенної активності. *S. typhimurium* TA 98 дозволяє реєструвати індуковані мутації типу зсуву рамки зчитування, що забезпечує мутація його G 46; *S. typhimurium* TA 100 дозволяє виявляти мутації, що виникають за типом заміни пар основ, обумовлені мутацією його D 3052. *S. thyphimurium* TA 100 є більш чутливою моделлю і реагує на складні поліциклічні ароматичні речовини; *S. thyphimurium* TA 98 має підвищену чутливість до більш простих сполук.

В основу методичного прийому біотестування на токсичність та мутагенність покладено використання тест-об'єкта у стандартному фізіологічно активному стані (фаза логарифмічного росту); попереднє культивування тест-об'єкта в рідких живильних середовищах із введенням випробуваних агентів (дослід) та без них (контроль); наступний висів тест-об'єкта на щільні живильні середовища. При цьому на МПА колонії формують усі життєздатні клітини сальмонели (оцінка токсичності); на селективному середовищі САС – his-ревертанти.

Показник токсичної дії оцінювався як статистично достовірне зменшення кількості життєздатних клітин *S. typhimurium* у досліді порівняно з контролем. Показник мутагенної дії – кількість мутантних клітин сальмонели у досліді порівняно з контролем. Критерієм мутагенної дії служило статистично достовірне відхилення показника, що перевіряється.

Мета цих досліджень полягала в експрес-токсикологічній оцінці води до та після знезараження діоксидом хлору (ДОХ).

Зразки води мм. Жовті Води (Дніпропетровська обл.), Кременчук (Полтавська обл.), Новополицьк (Вітебська обл., Республіка Білорусь) та Севастополь (АР Крим) знезаражували діоксидом хлору та оцінювали

токсичність та мутагенність зразків води до та після обробки (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Результати токсико-генетичної оцінки зразків води до та після обробки діоксидом хлору

Зразки води	Токсико-генетична характеристика зразків води, ум. од.			
	Токсичність (кіл-ть життєздатних клітин)		Мутагенна активність (кіл-ть His ⁺ - ревертантів)	
1	2	3	4	5
Контроль	1,0 ТА100	1,0 ТА 98	1,0 ТА 100	1,0 ТА 98
1. Вода з р. Інгулець (м. Жовті води)	0,01	1,2	49,04	1,0
2. Вода з р. Інгулець після передокислення ДОХ (0,5 мг/л)	0,8	1,1	1,0	1,0
3. Вода із Кременчуцького водосховища	0,85	1,0	1,01	1,0
4. Вода из Кременчуцького водосховища после передокислення ДОХ (0,5 мг/л)	0,50	0,8	1,60	1,0
5. Водопровідна вода м. Кременчуга	0,7	0,5	1,0	2,9

1	2	3	4	5
6. Водопровідна вода м. Кременчуга після обробки ДОХ (0,5 мг/л)	0,02	0,7	4,0	7,05
7. Підземна вода після фільтрів м. Новополицька	0,50	0,80	3,10	1,4
8. Підземна вода після фільтрів м. Новополицька після знезараження ДОХ (0,3мг/л)	0,50	1,0	1,3	1,0
9. Підземна вода після фільтрів м. Новополицька після знезараження ДОХ (0,5 мг/л)	0,80	1,0	1,0	1,0
10. Вода р. Чорна, м. Севастополь	1,90	1,30	1,0	3,0
11. Вода р. Чорна + 0,5 мг/л ДОХ	1,80	3,40	1,0	1,0
12. Підземна вода, м. Севастополь	2,00	8,10	1,0	5,0
13. Підземна вода + 0,5 мг/л ДОХ	1,60	6,40	1,0	5,0

Результати оцінки токсичності і мутагенності досліджуваних зразків води показали, що вони мали різну дію на тест-культуру. Так, проба № 1 (вода р. Інгулець) мала токсичну дію тільки в бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100.

Чисельність життєздатних клітин у цій воді знижувалася практично на 100%. При оцінці мутагенної активності цієї води встановлено, що в бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100 вона мала високий мутагенний потенціал, що перевищує спонтанний рівень практично в 50 разів. Після передокислення річкової води діоксидом хлору (проба № 2) показник, що перевірявся, відповідав контролю, тобто обробка сприяла як детоксикації, так і зниження мутагенної дії. Чисельність життєздатних клітин у цій воді знижувалась незначно (не більше ніж на 20 %). Отримані результати свідчать про детоксикацію річкової води, що настала внаслідок передокислення діоксидом хлору.

При біотестуванні цих зразків води (проби №№ 1, 2) в бактеріальній тест-системі *Salmonella thyphimurium* ТА 98 токсична дія не виявлена. Навпаки, відзначено збільшення кількості життєздатних клітин у досліді порівняно з контролем.

Вода з Кременчуцького водосховища (проба № 3) характеризувалася слабкою токсичною дією в бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100 (чисельність життєздатних клітин знижена лише на 15 %). Для *S. thyphimurium* ТА 98 ця вода не токсична і не виявляла мутагенної дії в обох бактеріальних теста - системах. Передокислення діоксидом хлору річкової води з Кременчуцького водосховища (проба № 4) призводило до незначного зниження чисельності життєздатних клітин при

використанні обох тест-систем та збільшення мутагенності в тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100.

Біотестування водопровідної води м. Кременчука (проба № 5), яка вже не містила залишковий хлор, показало її підвищену токсичність в обох тест-системах порівняно з природною водою та збільшення мутагенної активності у тест-системі *S. thyphimurium* ТА 98 у 2,9 раза. Обробка цієї води діоксидом хлору (проба води № 6) призводило до збільшення токсичності та мутагенної активності води. Однак дані, отримані при експрес-токсикологічних дослідженнях водопровідної води м. Південного (Одеська обл.) до та після вторинного знезараження діоксидом хлору, свідчили про зниження рівня мутагенного ефекту води, що знезаражена діоксидом хлору [16].

Підземна вода після фільтрів (м. Новополюцьк) (проба № 7) мала токсичну дію в бактеріальних тест-системах, що виражалось в зниженні чисельності життєздатних клітин *S. thyphimurium* ТА 100 на 50%, *S. thyphimurium* ТА 98 на 20%.

Після обробки фільтрату діоксидом хлору (0,3 мг/л, проба № 8) токсичність у бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100 не змінилася, *S. thyphimurium* ТА 98 не виявлено. Після обробки фільтрату діоксидом хлору (0,5 мг/л, проба № 9) токсичність у бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100 знижувалася на 30% порівняно з фільтратом; *S. thyphimurium* ТА 98 - не виявлено.

При оцінці мутагенної активності випробуваних вод отримані наступні результати: у бактеріальній тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100 вода після фільтрів мала мутагенну активність, що перевищувала спонтанний рівень (контроль) у 3,1 разів. Після обробки діоксидом хлору (0,3 мг/л) мутагенна активність знизилася та перевищувала контроль у 1,3 раза. Після обробки діоксидом хлору (0,5 мг/л)

показник, що перевірявся, відповідав контролю. Мутагенна активність знизилася у 3,1 рази порівняно з фільтратом; у бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 98 вода після фільтрів мала мутагенну активність, що перевищувала спонтанний рівень (контроль) в 1,4 рази. Після обробки діоксидом хлору (0,3; 0,5 мг/л) показник відповідав контролю. Це дозволяло зробити висновок, що обробка фільтрату артезіанської води діоксидом хлору сприяє як детоксикації, так і зниження її мутагенного дії.

Вивчення токсичності та мутагенної активності проб води на ДКП «Севміськводоканал», гідровузол № 3 (р. Чорна, підземна вода до та після обробки діоксидом хлору) показало наступне. Вода р. Чорна (проба № 10) не мала токсичної дії в бактеріальних тест-системах *S. typhimurium* ТА 100 та *S. thyphimurium* ТА 98, навпаки, відмічена стимуляція росту клітин > 100 % порівняно з контролем. Мутагенна активність води р. Чорна у бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 100 відповідала контролю, у бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 98 перевищувала спонтанний рівень (контроль) у 3 рази.

Після обробки ДОХ води р. Чорна (проба № 11) стимуляція росту клітин дещо знизилася у тест-системі *S. thyphimurium* ТА 100; у тест-системі *S. thyphimurium* ТА 98 стимуляція росту клітин збільшилася в 2,6 рази по відношенню до природної води.

Мутагенна активність води р. Чорна (проба № 11) після обробки діоксидом хлору в бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 100 не змінилася та відповідала контролю; у бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 98 – знизилася втричі. Тобто, обробка діоксидом хлору води р. Чорна сприяла як детоксикації, так і зниженню мутагенної дії.

Підземна вода (проба № 12) не тільки не виявляла токсичної дії на бактеріальні тест-системи *S. typhimurium* ТА 100 та *S. typhimurium* ТА 98, але стимулювала ріст клітин > 100 % порівняно з контролем. Обробка діоксидом хлору суттєво не вплинула на цей показник: 2,0 – 1,6; 8,1 – 6,4 відповідно.

Мутагенна активність підземної води до та після обробки діоксидом хлору в бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 100 відповідала контролю, у *S. typhimurium* ТА 98 перевищувала контроль у 5 разів. Тобто після обробки підземної води діоксидом хлору мутагенні властивості води не змінилися в обох бактеріальних тест-системах.

Вивчення токсичності та мутагенної активності проб води р. Дніпро (ДВС-2, КП «Водоканал», м. Запоріжжя) при обробці їх хлором та діоксидом хлору та їх комбінованому застосуванні методами біотестування з використанням бактеріальної тест-системи *S. typhimurium* ТА 100 показало наступне (табл. 9.2).

Проба річкової води (1) стимулювала зростання та розмноження клітин сальмонели (2,42), що пов'язано з високим вмістом органічних речовин у воді. Мутагенну активність не виявлено.

Обробка річкової води діоксидом хлору з подальшою коагуляцією (2) призводила до значного зниження стимулюючого ефекту через зниження концентрації органічних речовин: 1,49 порівняно з 2,42 без обробки. Повторно оброблена діоксидом хлору річкова вода після коагуляції (3) мало відрізнялася від контрольних показників. Досліджувані проби води не мали мутагенної активності в бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* ТА 100, оскільки не індукували виникнення мутацій. Проба річкової води, оброблена за схемою «діоксид хлору, коагуляція, фільтрування, хлор» (4), не

тільки не мала токсичності та мутагенної активності, але надавала більший стимулюючий вплив на бактеріальний тест-об'єкт, ніж вихідна річкова вода.

Таблиця 9.2

Результати токсико-генетичної оцінки проб води р. Дніпро (м. Запоріжжя) в бактеріальній тест-системі *S. typhimurium* TA 100

№ п/п	Проба води	Метод обробки	Токсичність, ум. ед	Мутагенна активність, ум. ед
	Контроль	-	1,0	1,0
1	Річкова вода	Без обробки	2,42	1,0
2	Річкова вода	Діоксид хлору, коагуляція, фільтрування	1,49	1,0
3	Річкова вода	Діоксид хлору, коагуляція, фільтрування, діоксид хлору	1,20	1,0
4	Річкова вода	Діоксид хлору, коагуляція, фільтрування, хлор	2,90	1,0
5	Річкова вода	Хлор, коагуляція, фільтрування, діоксид хлору	0,40	1,0
6	Річкова вода	Хлор, коагуляція, фільтрування, хлор	0,40	2,0
7	Річкова вода	Коагуляція, фільтрування, діоксид хлору	1,00	100
8	Річкова вода	Коагуляція, фільтрування, хлор	0,30	5,0

Таким чином, результати досліджень свідчать, що в більшості випадків, за винятком проби № 4 після передокислення води з Кременчуцького водосховища та проби № 6 водопровідної води м. Кременчук після знезараження діоксидом хлору, при використанні цього дезінфектанту на етапах водопідготовки спостерігається зниження токсичності та мутагенності. Це ще раз підкреслює необхідність ретельного аналізу води з метою пошуку гіпотетичних ксенобіотиків у поєднанні з експрес-токсикологічною оцінкою інших сучасних методів.

Мета дослідження [17] полягала у вивченні впливу альтернативних хлору дезінфектантів (діоксиду хлору, озону, надощтової кислоти /РАА/ та УФО) на формування мутагенних та токсичних сполук при знезараженні стічних вод. Зразки стічних вод були відібрані до та після дезінфекції влітку та взимку та адсорбовані на картриджах С18 з силікагелем. Концентрати було перевірено на мутагенність у тесті Еймса. Для тесту токсичності використовували методику біюлюмінесценції на фотобактерії *Vibrio fischeri*. ДНК - пошкодження несконцентрованих зразків води оцінювали у двох тестах генотоксичності на рослинах (*Allium* та *Tradescantia micronuclei*). Усі дезінфектанти викликали бактеріальну мутагенність, особливо після обробки ClO_2 чи озоном. Тест *Allium cepa* показав позитивні результати лише для РАА-оброблених стічних вод, відібраних узимку, а тест *Tradescantia micronuclei* – лише негативні результати для всіх зразків. Необроблені та дезінфіковані ClO_2 і РАА стічні води мали токсичні ефекти в тесті на *V. fischeri*.

В іншій італійській роботі [18] виконано оцінку токсичності води поверхневого вододжерела після знезараження гіпохлоритом натрію, діоксидом хлору та надощтовою кислотою. Як джерело водопостачання обрано озеро Trasimeno, вода якого очищається на водопровідній

станції Castiglione del Lago (Італія). Дезінфектанти вводили в необроблену воду, що надходить у три різні резервуари. Мета цього дослідження полягала в оцінці формування під час дезінфекції деяких токсичних сполук, наявність яких може пояснити генотоксичні ефекти питних вод. Зразки вод були сконцентровані адсорбцією на силікагелі в картриджах С18. Токсичність оцінювали на клітинах гепатоми людини (HepG2). У процесі експериментів враховували мінливість фізико-хімічних параметрів води (засвоюваний органічний вуглець /АОС/, УФ - поглинання при 254 нм, потенціал формування ТНМ, рН та температура) протягом 3 сезонів [19]. Це пояснювалося багатофакторністю змін формування ППД залежно від якості вихідної води, рН і температури [20], концентрації та експозиції впливу дезінфектантів [21]. Встановлено, що води осіннього сезону викликають велику токсичність у порівнянні з такими іншими сезонами: при специфічному розчиненні концентрату в 0,51 еквівалентах вода, дезінфікована діоксидом хлору і надоцтовою кислотою, викликала 55% скорочення життєздатності клітин у порівнянні з 80%-ною. Констатовано дуже цікаву закономірність: через 2 години обробки відзначено зменшення рівня глутатіону (GSH) та статистично значуще збільшення кисневих радикалів (ROS), тоді як через 24 години відбувається збільшення GSH без змін вмісту ROS. Це можна інтерпретувати як клітинний адаптаційний окислювальний стрес.

Ще одна з відомих італійських робіт [22] присвячена вивченню генотоксичності хлориту та хлорату та їх сумішей (1:1 та 1:2, хлорит: хлорат). Використовували два тести на рослинах (хромосомний тест відхилення у *Allium cepa* та мікроядерний у *Tradescantia*) та два тести генотоксичності на клітинах людини HepG2 (comet assay та cytokinesis-blocked

мікроядерний). Результати показали, що хлорит і хлорат індукують хромосомні пошкодження рослин, особливо хромосомні аберації у *A. сера*, навіть при концентраціях, які нижче регламентованих італійськими нормативами та рекомендаціями ВООЗ. Збільшення ДНК - пошкоджень клітин НерG2 спостерігалось тільки для хлорату при найнижчій концентрації. Не виявлено збільшення частоти мікроядер у клітинах НерG2 у жодному із зразків.

Обговорюючи дані літератури з цієї проблеми, автори [22] відзначають, що дослідження генотоксичності ClO₂ показали і позитивні, і негативні результати: у деяких дослідженнях зразки ClO₂ - оброблена вода мали очевидну мутагенну активність; в інших вони не викликали пошкодження у тестах *in vivo* та *in vitro* [23-28]. Пізніше встановлено, що ClO₂, розчинений у дистильованій воді, має виражену генотоксичність у двох тестах на рослинах при концентраціях, подібних до типово існуючих у воді з крана [29].

У роботі [22] також акцентується увагу, що клітини людини, особливо клітини печінки, мають ферменти, призначені для детоксикації екзогенних речовин та репарації ДНК. Ці функції менш виражені у рослинних клітинах, у яких, водночас, активація промутагенів може бути дуже важливою [30]. Така ферментативна активність відіграє ключову роль у генотоксичності хлориту та хлорату, що може пояснити різні наслідки їх впливу залежно від тест-об'єктів.

З точки зору авторів [22], навіть якщо тести показали контрастні результати, як у цьому дослідженні, рішення охопити максимальну кількість тестів генотоксичності з метою оцінки та аналізу численних аспектів активності цих сполук та отримання можливо більш повного уявлення про потенціал їх небезпеки є цілком виправданим. Ці результати обґрунтовують

необхідність проведення подальших експериментів з оцінки генотоксичних ефектів хлориту та хлорату з акцентом на хронічному впливі низьких рівнів цих побічних продуктів дезінфекції через розширення використання діоксиду хлору як альтернативи хлору.

Досліджено залежності між хромосомними абераціями внаслідок впливу засобів знезараження води (хлор, діоксид хлору, хлорамін, озон) та їх побічними продуктами з акцентом на нітро- та карбонільних групах [31]. Мутагенну активність оцінювали в хромосомному тесті *in vitro* на клітинах легень китайського хом'ячка (CHL) [32].

Встановлено, що внесок карбонільної групи був значним, на відміну від нітрогрупи. У зв'язку з цим запропоновано використання карбонільних сполук як точного індикатора порівняння індукції дезінфектантами хромосомних аберацій. При рівній кількості карбонільних груп хлорована вода продемонструвала перевищення на порядок (в 10 разів) хромосомних аберацій у порівнянні з трьома іншими дезінфектантами.

Встановлено, що індукція хромосомних аберацій під впливом карбонільних і нітрогруп води, обробленої діоксидом хлору, дещо вище хлораміну, але значно нижче хлору для обох груп та озону для карбонільних груп.

Noot із співавт. (1989) [33] розглянули результати тесту Еймса, виконаного на водах, оброблених різними найбільш використовуваними засобами знезараження води, та встановили наступне ранжування: мутагенна активність хлорованої води > мутагенна активність води, дезінфікованої хлораміном > мутагенна активність води, дезінфікованої діоксидом хлору; мутагенну активність озонованої води не виявлено. У роботі [31] демонструється інший порядок: хлор > діоксид хлор > озон (за винятком високих доз) та відсутність у хлораміну.

Така відмінність пояснюється тим, що в дослідженні [31] використовували високі дози діоксиду хлору і озону (10-20 мг/л). Крім цього на результат вплинули методичні відмінності: у тестах [32] вода, оброблена дезінфектантом, концентрувалася, тоді як у дослідженні авторів [31] дезінфектант вводили в сконцентрований зразок для тесту хромосомних аберацій без подальшої обробки. До зазначеного вище слід додати суттєву різницю самих тест - об'єктів: *Salmonella typhimurium* [32] і клітини легень китайського хом'ячка [31].

Література

1. Petrenko, N. F., & Mokiienko, A. V. *Dioksid khloro: primeneniie v tekhnologiiakh vodopodgotovki*. Odesa: "Optimum" Publishing House, 2005. 486 p. [Chlorine Dioxide: Application in Water Treatment Technologies]
2. Petrenko, N. F. *Sanitarno-gigienicheskaia otsenka primeneniia dioksida khloro dlia obrabotki vody v sisteme tsentralizovannogo khoziaistvenno-pitevogo naznacheniiia g. Zholtye Vody*. Hygiene of Settlements, 2003, Issue 42, pp. 92–95. [Sanitary and Hygienic Assessment of the Use of Chlorine Dioxide for Water Treatment in the Centralized Drinking Water Supply System of Zhovti Vody City]
3. Petrenko, N. F., Mokiienko, A. V., & Vinnytska, E. L. *Sanitarno-gigienicheskaia otsenka primeneniia dioksida khloro v sisteme tsentralizovannogo khoziaistvenno-pitevogo vodosnabzheniia g. Kremenchuk*. Hygiene of Settlements, 2004, Issue 43, pp. 89–97. [Sanitary and Hygienic Assessment of the

- Use of Chlorine Dioxide in the Centralized Drinking Water Supply System of Kremenchuk City]
4. Petrenko, N. F., Mokiienko, A. V., & Badiuk, N. S. *Obezrazhivanie vody tsentralizovannogo khoziaistvenno-pitevogo vodosnabzheniia g. Sevastopolia dioksidom khloru. Perspektivy vnedreniia.* Hygiene of Settlements, 2005, Issue 46, pp. 75–82. [Disinfection of Centralized Drinking Water Supply in Sevastopol Using Chlorine Dioxide: Prospects for Implementation]
 5. Petrenko, N. F. *Hihienichna otsinka zastosuvannia dioksydu khloru dlia znezzarazhuvannia vody iz pidzemnykh dzherel.* Actual Problems of Modern Medicine, 2002, Vol. 2, Issue 1, pp. 62–64. [Hygienic Assessment of the Use of Chlorine Dioxide for Disinfection of Water from Underground Sources]
 6. Petrenko, N. F., Vasylieva, T. V., & Mokiienko, A. V. *Ekspress-toksikologicheskaia otsenka vody, obezzarazhennoi dioksidom khloru.* Bulletin of Marine Medicine, 2003, No. 3 (22), pp. 118–122. [Rapid Toxicological Assessment of Water Disinfected with Chlorine Dioxide]
 7. Petrenko, N. F., Vasylieva, T. V., & Mokiienko, A. V. *Kombinirovannoe primeneniie khloru i dioksida khloru pri podgotovke pit'evoi vody iz r. Dnepr.* Hygiene of Settlements, 2006, Issue 48, pp. 112–116. [Combined Use of Chlorine and Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment from the Dnipro River]
 8. Petrenko, N. F., Mokiienko, A. V., Andreitsova, N. I., et al. *Gigienicheskaia otsenka kombinirovannogo primeneniia khloru i dioksida khloru pri ochistke vody iz r. Dnepr.* Proceedings of the 7th International Congress “Water: Ecology and Technology” (ECWATECH-2006). Moscow: SIBICO International,

- 2006, pp. 917–918. [Hygienic Assessment of the Combined Use of Chlorine and Chlorine Dioxide in Water Treatment from the Dnipro River]
9. Petrenko, N. F., Mokiienko, A. V., Andreitsova, N. I., et al. *Hihiiienichne obgruntuvannia optymalnoho zastosuvannia oksyliuvachiv (khloru i dioksydu khloru) v protsesi ochystky vody z r. Dnipro*. Abstracts of the Scientific and Practical Conference (Second Marzieiev Readings) “Topical Issues of Hygiene and Environmental Safety of Ukraine”. Kyiv: O. M. Marzieiev Institute for Hygiene and Medical Ecology, 2006, pp. 43–45. [Hygienic Substantiation of the Optimal Use of Oxidants (Chlorine and Chlorine Dioxide) in Water Treatment from the Dnipro River]
 10. Petrenko, N. F. *Optimalnoe obezzarazhivanie pri podgotovke pit'evoi vody iz r. Dnepr*. Proceedings of Scientific and Practical Conferences of the IV International Water Forum “AQUA UKRAINE – 2006”. Kyiv, 2006, pp. 289–290. [Optimal Disinfection in Drinking Water Treatment from the Dnipro River]
 11. Ames, B. N., McCann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with a *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutation Research*, 31(6), 347–364.
 12. Ames, B. N., Lee, F. D., & Durstin, W. (1973). An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 70(3), 782–786.
 13. Vasyliieva, T. V., Ivanytsia, V. A., Panchenko, N. N., et al. *Otsenka toksichnosti i mutagennosti nekotorykh prioritetnykh komponentov zagriazneniia v bakterialnoi test-sisteme *Salmonella typhimurium* TA 100*. Technical and System Methods of Environmental

- Monitoring. Proceedings of the Institute of Cybernetics of the NAS of Ukraine, 1998, pp. 64–68. [Assessment of Toxicity and Mutagenicity of Certain Priority Pollutants Using the Bacterial Test System *Salmonella typhimurium* TA100]
14. Vasylieva, T. V., Panchenko, M. M., & Vasylieva, N. Yu. *Metodika kompleksnoi otsenki toksichnosti i mutagennoi aktivnosti v bakterialnoi (Salmonella typhimurium TA98 i TA100) i vodoroslevoi (Chlorella vulgaris A) test-sistemakh*. Intelligent Information and Analytical Systems and Complexes. Kyiv, 2000, pp. 78–84. [Methodology for Integrated Assessment of Toxicity and Mutagenic Activity Using Bacterial and Algal Test Systems]
 15. Zhurkov, V. S., Sokolovskii, V. V., Rakhmanin, Yu. A., et al. *Otsenka summarnoy mutagennoi aktivnosti khimicheskikh zagriaznenii vody*. Standards and Quality, 1995, No. 11, pp. 31–32. [Assessment of Total Mutagenic Activity of Chemical Water Pollutants]
 16. Petrenko, N. F. *Gigienicheskaia otsenka obezzarazhivaniia pit'evoi vody dioksidom khloro v portakh*. Bulletin of Marine Medicine, 2001, No. 1 (13), pp. 92–97. [Hygienic Assessment of Drinking Water Disinfection with Chlorine Dioxide in Ports]
 17. Monarca, S., Feretti, D., Collivignarelli, C., et al. (2000). The influence of different disinfectants on mutagenicity and toxicity of urban wastewater. *Water Research*, 34(17), 4261–4269.
 18. Marabini, L., Frigerio, S., Chiesara, E., et al. (2006). Toxicity evaluation of surface water treated with different disinfectants in HepG2 cells. *Water Research*, 40, 267–272.
 19. Monarca, S., Zani, C., Richardson, S. D., et al. (2004). A new approach to evaluating the toxicity and

- genotoxicity of disinfected drinking water. *Water Research*, 38, 3809–3819.
20. Sadiq, R., & Rodriguez, M. J. (2004). Disinfection by-products (DBPs) in drinking water and predictive models for their occurrence: A review. *Science of the Total Environment*, 32, 21–46.
 21. Korn, C., Andrews, R. C., & Escobar, M. D. (2002). Development of chlorine dioxide-related by-product models for drinking water treatment. *Water Research*, 36(19), 330–342.
 22. Feretti, D., Zerbina, I., Ceretti, E., et al. (2008). Evaluation of chlorite and chlorate genotoxicity using plant bioassays and in vitro DNA damage tests. *Water Research*, 42, 4075–4082.
 23. Orme, J., Taylor, D. H., & Laurie, R. D., et al. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 304–310.
 24. Monarca, S., Zanardini, A., Feretti, D., et al. (1998). Mutagenicity of extracts of lake drinking water treated with different disinfectants in bacterial and plant tests. *Water Research*, 32, 2689–2695.
 25. U.S. Environmental Protection Agency. (2000). *Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite*. Washington, DC: USEPA.
 26. Monarca, S., Rizzoni, M., Gustavino, B., et al. (2003). Genotoxicity of surface water treated with different disinfectants using in situ plant tests. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 41, 353–359.
 27. World Health Organization. (2005). *Chlorite and chlorate in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking water quality* (WHO/SDE/WSH/05.08/86). Geneva: WHO.

28. Zani, C., Feretti, D., Buschini, A., et al. (2005). Toxicity and genotoxicity of surface water before and after various potabilization steps. *Mutation Research*, 587, 26–37.
29. Monarca, S., Feretti, D., & Zani, C., et al. (2005). Genotoxicity of drinking water disinfectants in plant bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 46, 96–103.
30. Plewa, M. J., & Wagner, E. D. (1993). Activation of promutagens by green plants. *Annual Review of Genetics*, 27, 93–113.
31. Itoh, S., & Matsuoka, Y. (1996). Contributions of disinfection by-products to activity inducing chromosomal aberrations of drinking water. *Water Research*, 30(6), 1403–1410.
32. Itoh, S., Sumitomo, H., & Matsuoka, Y. (1992). Detection of activity-induced chromosomal aberrations using image analysis. *Water Science and Technology*, 25(11), 227–234.
33. Noot, D. K., Anderson, W. D., Daignault, S. A., et al. (1989). Evaluating treatment processes with the Ames mutagenicity assay. *Journal of the American Water Works Association*, 89(9), 87–102.

РОЗДІЛ 10

ЩОДО ОБҐРУНТУВАННЯ ГОРМЕЗИСУ ЯК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ БІОМЕДИЧНОЇ ПАРАДИГМИ

Однією з основних закономірностей класичної токсикології є взаємодія хімічної речовини та експонованої біологічної системи за принципом «доза – ефект» [1]. Останній передбачає прогресивне (односпрямоване) посилення спостережуваних змін досліджуваних показників метаболічних, фізіологічних функцій і морфологічної структури клітин, органів і тканин, організму в цілому при підвищенні діючих доз і концентрацій.

Разом з тим, починаючи з кінця 60-х років минулого століття, почали з'являтися відомості, які досить швидко сформувалися в самостійний напрямок сучасної токсикології, що знаходить все більшу кількість послідовників та прихильників. Йдеться про гормез (hormesis) або U-ефект, який являє собою двофазову дію хімічних речовин (ксенобіотиків, ліків та природних отрут), при якому малі дози викликають стимуляцію біологічних показників, тоді як великі дози інгібують ці ж показники.

Подібна токсикодинаміка змін простежувалася при вивченні токсичних ефектів широкого кола неорганічних та органічних сполук в експериментальних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* за умови моніторингу великої кількості доз та концентрацій миш'як – та оловоорганічних сполук [2, 3], хлориду ртуті [4, 5], компонентів полімерних і лакофарбових матеріалів [6, 7]. При цьому виявлення токсичних ефектів у дослідах з дозами хімічних речовин нижче за поріг хронічної дії отримали назву «парадоксальної токсичності» [8, 9]. З цим явищем автор познайомився у процесі інтерпретації результатів

морфогістологічних досліджень щодо оцінки впливу діоксиду хлору та його похідних (хлоритів та хлоратів) на організм лабораторних тварин (білі щури) у субхронічному експерименті [10]. І хоча в літературі накопичено великий матеріал з теоретичних та прикладних аспектів актуальної проблеми гормезису в біології, медицині та фармакології, багато з них залишаються недостатньо вивченими.

У зв'язку з викладеним представилося необхідним узагальнити дані літератури останніх років і результати вищевикладених досліджень (розділи 8, 9) для оцінки відмінностей у дії різних рівнів доз та концентрацій діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів у питній воді на організм лабораторних тварин, мікроорганізмів та розкриття закономірностей, що лежать в їх основі.

Концепція *hormesis* нерозривно пов'язана з одним із її засновників і незмінним апологетом, професором токсикології, який представляє Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health and Health Sciences Массачусетського університету (США) Edward James Calabrese. Якщо простежити всю велику літературу з цієї проблеми, виявиться, що 50-75 % відсотків посилань – роботи цього вченого, як самостійні, та і у співавторстві з його колегою L.A. Baldwin. В цьому можна переконатися в наведеному нижче огляді літератури, який складено у хронологічному порядку.

Разом із тим, аналіз робіт E. J. Calabrese, як і його прибічників і противників, був би неповним без посилань на попередні погляди, що знаходяться у фундаменті концепції гормезиса. Це, перш за все, правило Arndt-Schulz або закон Schulz як основа гомеопатії, що визначають ефекти ліків або отрут у різних концентраціях і полягають у наступному: незначні дози будь-якої речовини стимулюють, помірні – пригнічують, великі – вбивають.

Правило названо на честь його засновників Hugo Paul Friedrich Schulz та Rudolf Arndt. У 1888 році Rudolf Arndt вперше сформулював цю залежність. Однак винятки цього правила настільки численні, що його не можна вважати загальним законом. Наприклад, у багатьох паралізуючих речовин відсутній стимулюючий ефект у низьких дозах. Крім цього, як вказував Rudolf Arndt, поняття слабкої, середньої чи сильної стимуляції дуже індивідуальні.

Не можна не згадати і концепцію hormoligosis (від грецького hormo – збудження, oligo – невеликі кількості), яку запропонував T.D. Luckey в 1968 при інтерпретації невідомого раніше явища стимуляції репродуктивної функції у комах під впливом інсектицидів [11]. Пізніше, у 1975 році, T.D. Luckey запропонував універсальну триваріантну гормологічну схему реакції «доза – відповідь» організму на вплив будь-якого агента [12]. Перший – звичайні токсичні ефекти як шкідливі дії. Другий – позитивний вплив нутрієнтів чи гормонів. Третій – стимулюючий ефект, подібний до дії гормонів, констатований у багатьох дослідженнях при впливі незначних доз токсикантів. На думку автора, методологія об'єднання цих понять означає розширення уявлень про біологічне значення будь-якої токсичної, поживної чи стимулюючої речовини з урахуванням множинності умов їхнього впливу. Таке уявлення корисне у прогнозуванні результатів й у розумінні реакцій біоти на чинники довкілля. В основі даної концепції знаходиться поняття hormology або збудження, яке означає наступне: будь-який токсичний агент може бути стимулюючим для будь-якого параметра у субтоксичних дозах впливу на організм при існуванні його в субоптимальних умовах навколишнього середовища.

Поняття "збудження" співвідноситься з такою дефініцією як "напруга" в теорії загального адаптаційного синдрому Ганса Сельє, згідно з якою хвороботворний фактор має пускову дію, що включає вироблені в процесі еволюції механізми адаптації. Як відомо, Сельє не вважав стрес шкідливим, а розглядав його як реакцію, яка допомагає організму вижити. При цьому він поділяв стрес на два види: дистрес та еустрес. Останній виникає в результаті позитивної напруги та, як показали практичні дослідження, допомагає зміцнити імунну систему, збільшити тривалість життя. Послідовниками вчення Г. Сельє є вчені-екологи Е.А. Єсіна та М.М. Мусін, які розробили фундаментальні засади екологічного стресу та дистресу у своїй роботі „Питання контролю впливу факторів екологічних стресів на функціональний стан основних органів та систем людини».

Аналізуючи роботи - попередники, які прямо чи опосередковано вивчали гормезис, слід згадати роботу А. Schatz з співавт. (1964), присвячену поширеності та важливості парадоксальних ефектів у біологічних системах [13], а також статтю Н. Вахенбаум із співавт. [14].

Аналіз джерел наукової літератури з *hormesis* показав наступне [15]. Майже 4000 статей було проаналізовано за апріорними оціночними критеріями, включаючи дизайн дослідження (наприклад, число та діапазон доз), статистичний аналіз та відтворюваність результатів. Доказ *hormesis* зустрічався у 350 дослідженнях. Спостереження коливалися у межах таксономічних груп і включали засоби різноманітних хімічних класів, зокрема потенційні з погляду екологічного ризику. Оцінено численні кінцеві біологічні результати. Встановлено, що поряд з виживанням, тривалістю життєвого циклу та стимуляцією систем репродукції реакції росту були найпоширенішими та супроводжувалися метаболічними

ефектами. Спільність hormetic - реакцій полягала у обмеженості їх величини. Середня стимуляція максимуму малої дози була приблизно на 50 % більша, ніж у контрольних групах. Головним чином, діапазон hormetic - реакції дози був обмежений приблизно одним порядком величини, з верхнім кінцем hormetic кривою, що наближає до передбачуваної відсутності рівня ефекту для специфічного кінцевого результату. Судячи з оціночних критеріїв, зона hormetic - реакцій перебувала у діапазоні доз $> 6 - > 3$. Проведений аналіз дозволяє припустити, що хімічний hormesis є відтворюваним і загальним біологічним феноменом.

За іншими даними [16] цих авторів, аналіз 3000 джерел з допомогою тих самих апріорних критеріїв дозволив виявити доказ хімічного і радіаційного hormesis в 1000. У цій роботі hormetic - реакції спостерігалися як середня максимальна стимуляція, що перевищує на 30 - 60 % контрольні групи. Цей максимум зазвичай був у 4 - 5 разів нижчим за NOAEL (відсутності спостережуваного рівня несприятливого ефекту). Автори підкреслюють, що hormesis - відтворюваний і генералізований біологічний феномен є фундаментальним узагальненим відображенням залежностей "доза - реакція у відповідь".

Незважаючи на реальність існування, що знайшло відображення в публікаціях відтворюваних токсикологічних даних, поняття hormetic залежностей "доза - реакція у відповідь" ніколи не інтегрувалося в панівну тенденцію токсикологічної думки. Огляд [17] історичних інтерпретацій біооцінки та дослідження конкурентоспроможних теорій залежностей "доза - реакція у відповідь" дозволяє дійти висновку про численні фактори ізоляції hormesis в другій половині 20-го століття. Ці фактори включають: (а) близьку асоціацію hormesis з гомеопатією, що зумовлює ворожість сучасної медицини,

фармакології та токсикології; (b) акцент на ефектах великої дози, що пов'язане з нестачею оцінок стимулюючих ефектів при застосуванні малих доз; (c) відсутність еволюційного механізму(ів) оцінок hormetic ефектів; (d) дефіцит адекватного наукового захисту, здатного протистояти агресивним та інтелектуально сильним критикам перспективи hormesis.

На думку W.H. van der Schalie та J.H. Gentile [18] необхідне подальше обґрунтування доречності hormesis у дослідженнях екологічного ризику. Це стосується кращого розуміння hormetic ефектів при впливі сумішей ксенобіотиків, застосування hormesis до фізичних та біологічних агентів, що викликають екологічний стрес, та розвитку критеріїв оцінки екологічного ризику.

Hormesis був визначений як залежність "доза - реакція у відповідь", в якій є стимулююча реакція в малих дозах, але затримуюча реакція у великих дозах, тобто інвертована реакція дози (U - shaped) [19]. Щоб оцінити пропорцію досліджень, які задовольняють критерії для доказу hormesis, було створено базу даних виданої токсикологічної літератури. Один відсоток (195 з 20 285) опублікованих статей містив 668 залежностей "доза - реакція у відповідь", які не відповідали загальноприйнятим пороговим критеріям. Подальше повторне використання оціночних критеріїв показало, що 245 (37 % з 668) залежностей "доза - реакція у відповідь" за даними 86 статей (0,4 % з 20 285) задовольняли вимоги для доказу hormesis. Додатковий аналіз усіх оцінених реакцій дози, де одиниці порівняння були дозами обробки нижче NOAEL, показав, що з 1089 доз нижче NOAEL 213 (19,5%) задовольнив статистичним оціночним критеріям для hormesis, 869 (80%) не відрізнялися від контролю і 7 (0,5%) свідчили про хибнопозитивні значення. 32,5 - кратне

(19,5% проти 0,5%) превалювання hormetic реакцій дозволяє підтвердити закономірність їх виникнення.

Це дослідження [19], що представляє перше документування частоти hormetic реакцій в токсикології, обґрунтовує всеосяжне застосування даної концепції для дизайну дослідження, методів дослідження ризику та розробки оптимальних доз лікарських засобів, а також пропонує важливі еволюційно адаптивні стратегії для залежностей "доза - реакція у відповідь".

Оціночна методологія та додаткові підходи до оцінки hormesis включають наступне [20]: (1) заснована на еволюційній біології теоретична парадигма; (2) оцінка понад 20 000 статей з токсикології з використанням апріорних вихідних та оціночних критеріїв; (3) оцінка 17 великомасштабних досліджень численних ксенобіотиків паралельно із традиційною експериментальною моделлю одним колективом дослідників; (4) асиміляція експериментальних фармакологічних даних за 24 рецепторними системами, в яких встановлено відтворюваність біфазної реакції дози поряд з роз'ясненням hormetic механізму; і (5) дослідження 1600 оригіналів баз даних, що демонструють доказ hormesis залежності "доза - реакція у відповідь", сумісне з hormesis гіпотезою. У цій роботі проаналізовано ймовірність hormesis як універсального біологічного механізму у мікроорганізмів, рослин, безхребетних та хребетних тварин. Передбачається, щоб hormetic ефекти є еволюційно адаптивними реакціями на екологічно детерміновані зміни в гомеостазі, які включені в інтегральні фізіологічні системи організму. Це забезпечує переконливу основу для використання hormetic механізмів у роз'ясненні фундаментальних еволюційних біологічних процесів.

У публікації «Майбутнє hormesis: куди ми йдемо звідси?» [21] Е. J. Calabrese зазначає, що hormesis як

унікальне, спірне поняття протистоїть системі методологічних, експериментальних та наукових традицій.

У статті [22] "Застосування hormesis в екотоксикології та дослідженні екологічного ризику" Р.М. Charman вважає, що у дослідженні екологічного ризику (ecological risk assessment /ERA/) головна потреба полягає у поширенні hormesis як на абіотичні (наприклад, природне середовище), так і біотичні (наприклад, розвиток різновидів, взаємодії організмів) стресорні екологічні чинники. Мається на увазі відповідь на питання, чи є у hormesis позитивні, нейтральні або несприятливі ефекти. Останні малоймовірні, проте, нейтральні ефекти неможливо виключити. Грунтуючись на поточному стані питання, автор припускає, що hormesis суттєво вплине на екотоксикологію у контексті оцінки екологічних ризиків (ERA). Це буде мати значення для досліджень найскладнішої форми ERA – деталізованих рівнів екологічного ризику – detailed-level ecological risk assessment (DLERA). Для повного становлення hormesis як складової частини екотоксикології або ERA необхідно три зсуви парадигми: визнання корисності ефектів, що не спостерігаються, на низькі концентрації (no-observed-effects concentrations /NOECs/); визнання потреби у спеціальній обробці есенціальних елементів у реакції на дозу - концентрацію, подібну до hormesis, та заміна токсикології навколишнього середовища на екотоксикологію.

У коментарі до статті [23] А.Ж. Vailer наполягає на потребах у дизайнах експериментів та статистичних методиках при оцінці hormesis. Судження автора зводяться до основного питання - ідентифікації hormetic реакцій і для індивідуальних різновидів, і для сукупностей, що, у свою чергу, пов'язане з наявністю або відсутністю hormesis в екосистемі.

У поняття *hormesis* є важливі аспекти застосування в поточній практиці дослідження ризику через його здатність до узагальнення стосовно експериментальної моделі, засобу та виміряного результату. У статті [24] розглядається питання щодо присутності *hormesis* при оцінці груп високого ризику та надсприйнятливих різновидів. Оцінка опублікованих даних показала, що *hormetic* залежності з подібними кількісними характеристиками в рослинному та тваринному світі, включаючи людину, відрізняються широкою різноманітністю сприйнятливості до різних токсичних речовин. Це дозволяє припустити, що причина диференціальної чутливості у більш сприйнятливих організмів відбувається не через відсутність *hormetic* реакції, а обумовлена якимось іншим фактором(ами). Однак, незважаючи на поширеність і подібність *hormetic* - реакцій у сприйнятливих і стійких організмів, існує достатньо прикладів, які вказують, що деякі види/людина можуть мати недостатню здатність до стимулюючої реакції на малу дозу. Таким чином, здатність до *hormetic* ефектів є одним із безлічі факторів, що впливають на диференціальну сприйнятливість до ксенобіотиків, і має бути використана при дослідженні факторів ризику.

У роботі [25] вказується, що *hormesis* викликає такі фундаментальні зміни в токсикології та дослідженнях ризику: (а) визначення токсикології; моделювання небезпеки, включаючи дизайн дослідження, вибір біологічної моделі, числа дози та розподілу, результат вимірювань, тимчасова послідовність та дослідження ризику (поняття NOAEL, моделювання малої дози, визнання сприятливими шкідливих реакцій) для всіх засобів, (с) гармонізація досліджень канцерогенного та неканцерогенного ризику.

Модель реакції порогової дози широко сприймається як домінуюча модель у токсикології. Дослідження [26] призначалося для перевірки правильності порогової моделі шляхом оцінки реакції на дози нижче за токсикологічний NOAEL залежно від реакції контролю. Були оцінені майже 1800 доз нижче NOAEL з 664 залежностей "доза - реакція у відповідь" за даними літератури. Встановлено наступне. У той час, як порогова модель передбачає ставлення реакцій "більше ніж" до "менше ніж" як 1:1 при співвідношенні з контролем 2,5:1, 31% реакцій (1171:464) всупереч очікуванням представляв значення вище контролю ($p < 0,0001$). Ці виявлення оскаржують тривале переконання в першості порогової моделі в токсикології (та інших областях біології, що включає залежності "доза - реакція у відповідь"), і свідчать про правомочність hormetic-подібної біфазної моделі реакції дози, яка характеризується збудженням малої дози та інгібуванням великої дози. Це може серйозно вплинути на численні аспекти токсикологічних та біологічних/біомедичних досліджень, пов'язаних із залежностями "доза - реакція у відповідь", включаючи проект дослідження, дослідження ризику, хіміотерапевтичні стратегії.

В роботі К.К. Rozman і J. Doull [27] зроблено спробу характеристики концептуальної боротьби за розуміння місця ефектів малої дози в токсикології, фармакології та епідеміології. Неповне осмислення часу як фундаментальної змінної ефектів (на додаток до дози) ідентифіковано як одна з головних причин, чому горметичні реакції не спостерігалися частіше, ніж у Calabrese і Baldwin. Визначення hormesis передбачає як реакцію компенсації на пригнічення, так і реакцію компенсації на стимуляцію. Останні типи ефектів узагальнюються у понятті hormoligosis, який був

запропонований Lusckey для всіх малих доз токсинів, які викликають стимулюючі реакції. Обидва типи ефектів визнані як гомеостатична реакція гіперкомпенсації, яка оптимізує здатність організму адаптуватися до факторів довкілля. При цьому, повторні біохімічні / фізіологічні / імунологічні «вправи», подібно до фізичного навантаження, підвищують стійкість організму і, отже, hormetic і hormoligotic ефекти продовжують життя. Більш повне узагальнення визначає взаємозв'язок hormesis/hormoligosis із загальним адаптаційним синдромом Selye, згідно з яким напруга – лише один тип гомеостатичної відповіді, що визначає біохімічну/фізіологічну/імунологічну стійкість у майбутньому. Тому і hormesis, і hormoligosis слід розглядати як прояви двох немутаційних еволюційних принципів - гомеостазу та оптимізації.

На думку E.J. Calabrese (2004) [28] гормезис (hormesis) слід розглядати як адаптивну біфазну реакцію на дозу, яка або безпосередньо викликана, або є результатом компенсаційних біологічних процесів після початкових змін гомеостазу. У цій роботі пояснюється, чому останніми роками гормезис слід розглядати як значущу модель дозо-залежних реакцій у токсикології та дослідженнях ризику. Це модель так званої дози за умовчанням, яка відповідає найрізноманітнішим критеріям, наприклад, оцінка ризику, застосування оцінок ризику для охорони здоров'я. Така модель за умовчанням оптимальніше пояснює ті чи інші явища, ніж принцип порога та лінійності у моделях низької дози. Вибір hormetic - моделі у дослідженні ризику для неканцерогенних і канцерогенних речовин може надати глибокий вплив на практику дослідження ризику та його соціальних застосувань.

Що стосується біogerонтології, геронто модуляції та геронтогенезу hormesis пояснює стимуляцію життєвих функцій та репарацію при повторній помірній напрузі [29].

В іншій роботі [30] представлена розробка пошукової бази даних токсикологічних досліджень з оцінки hormetic – реакцій дози та їх кількісних характеристик. Ця база даних оцінює результати досліджень за численними параметрами, включаючи дизайн дослідження, особливості реакції дози та фізичні/хімічні властивості речовин. База даних містить близько 5600 залежностей "доза - реакція у відповідь", що задовольняють оціночні критерії для hormesis понад 900 хімічних і фізичних агентів. Дослідження показує, що hormetic залежності «доза - реакція у відповідь» зустрічаються у численних різновидів біоти (включаючи рослини, віруси, бактерії, гриби, комахи, риби, птахи, гризуни, примати і людина) у всіх основних вікових групах з широким діапазоном доз токсикантів. Спектр hormetic – реакцій дози залежить від стадії зростання, тривалості життєвого циклу, численних метаболічних параметрів, захворюваності (включаючи рак), пізнавальних функцій, імунних реакцій. Кількісні особливості hormetic - реакцій свідчать про наявність у переважній більшості випадків максимальної стимулюючої реакції, що перевищує менш ніж дворазовий контроль, у той час як зазвичай стимулююча реакція дози в токсикологічному NOAEL менш ніж 100 - кратна. База даних містить кількісну оцінку з диференціацією реакції дози в залежності від дизайну дослідження, величини стимулюючої реакції, статистичного значення і відтворюваності виявлених ефектів.

Оцінка показала, що hormetic – модель більш поширена, ніж модель реакції порогової дози [31]. Проте розвиток токсикології у ХХ столітті супроводжувався

ігноруванням використання даної моделі при навчанні, дослідженні, у тому числі ризику та розробці регулюючих документів. У статті стверджується, що hormetic - модель (раніше названа законом Arndt-Schulz) була відхилена переважно через близьку історичну асоціацію з медичною практикою гомеопатії внаслідок тривалої і безпідставної ворожнечі між нею та традиційною медициною. Противники поняття hormesis спотворили науковий фундамент hormesis в абсолютно неправомірній асоціації цього явища з гомеопатією. Ці спотворення інтегрувалися в область фармакології, токсикології та традиційної медицини і згодом надали глибокий вплив на широкий діапазон урядових рішень щодо нормування факторів ризику. Ці хибні судження були підкріплені токсикологічними методами дослідження виключно високих або субвисоких доз токсикантів. Тому оцінити hormetic реакції неможливо.

У статті [32] представлено оцінку історичних причин, які можуть пояснити hormesis як модель реакції дози в біомедичних науках загалом і токсикології зокрема. Найбільш значущі та стійкі пояснюючі фактори - близька асоціація концепції hormesis з дуже спірною медичною практикою гомеопатії. Тривалий конфлікт між гомеопатією та «традиційною» медициною (алопатією) виключає концепцію hormesis з великої кількості медичних та пов'язаних зі здоров'ям процесів. Нещодавні публікації показують, що горметичні реакції дози є набагато більш загальними та фундаментальними, ніж класичні моделі реакції дози [пороговий/лінійний відсутній поріг (LNT)], що використовуються в токсикології та дослідженні ризику. Це підкреслює потенціал застосування цієї моделі у майбутніх дослідженнях.

Разом з тим, в огляді літератури [33], під назвою «Фундаментальні недоліки hormesis для рішень охорони

здоров'я», група авторів (Kristina A. Thayer, Ronald Melnick, Kathy Burns та ін.) критикує надмірно поширене захоплення концепцією *hormesis*. Апологування *hormesis* як адаптивного, генералізованого феномену в дослідженнях ризику, коли токсиканти викликають стимулюючі (тобто, «сприятливі») ефекти при низькому експонуванні, автори протиставляють такі судження. По-перше, у багатьох випадках вплив низьких доз токсикантів називають горметичними без розгляду інших механізмів виникнення цих реакцій. По-друге, використання терміну “*hormesis*” відволікає від більш загальних та важливих питань щодо частоти та інтерпретації реакцій дози в біологічних системах, оскільки краще розуміння біологічної основи та наслідків впливу гарантує оцінку ризиків для здоров'я. По-третє, припущення про адаптивність *hormesis* є спрощенням складних біологічних процесів: навіть якби певні ефекти малої дози іноді вважали сприятливими, це не повинно впливати на регулюючі рішення щодо врахування впливу токсичних і канцерогенних факторів навколишнього середовища, у тому числі з точки зору індивідуальних відмінностей у сприйнятливості і різниці.

Наприкінці зазначається таке. Хоча *hormetic* - ефекти можуть зустрічатися в деяких випадках, їх слід розглядати як рідкісне явище, при якому може бути відсутнім ризик для здоров'я при впливі мутагенних, тератогенних і канцерогенних токсикантів навіть на низьких рівнях. Опис позитивного впливу таких речовин з численними несприятливими ефектами у поєднанні з ігноруванням їх небезпеки є безвідповідальним і не забезпечує повного та об'єктивного розкриття їхнього токсичного впливу. Обґрунтування користі для здоров'я при впливі екологічних токсикантів та канцерогенів ґрунтується на непідтверджених припущеннях та ігнорує

численні відомі наукові принципи у вигляді традиційного підходу до регулювання впливу токсичних речовин. Якби принципи *hormesis* використовувалися в процесі прийняття рішень про більш високі дози токсикантів і канцерогенів, це призвело б до істотного збільшення ризиків для здоров'я населення.

Незважаючи на критику концепції *hormesis*, Е.І. Calabrese у статті «Втрачена парадигма, знайдена парадигма: відродження *hormesis* як фундаментальної моделі реакції дози в токсикологічних науках» [34] стверджує, що використання виключно порогової моделі (linear no threshold /LNT/) при розробці відсутніх (NOAELs) і найнижчих переваг досліджень великої дози загрожує інформаційним вакуумом, коли заперечується не тільки *hormesis*, але й більш загальна та фундаментальна модель. Ймовірно, краще розуміння цього феномену призведе до різних стратегій не тільки у профілактиці та лікуванні захворювань, а й у оптимізації охорони здоров'я загалом, оскільки дозволить отримувати більш певні та цілісні результати [35].

Автор іншої роботи [36] характеризує *hormesis* як біфазну реакцію дози на екологічні агенти, яка характеризується стимуляцією або сприятливим впливом низької дози та інгібуючим токсичним ефектом більшої дози. У галузі біології та медицини *hormesis* визначений як адаптивна реакція клітин та організмів до помірної (зазвичай інтермітуючої) напруги. Приклади включають ішемічне передвироблення умовного рефлексу, дієтичне обмеження енергії та вплив низьких доз певних фітопрепаратів. Нещодавні результати досліджень пояснили молекулярні механізми *hormetic* – реакцій, які, як правило, залучають ферменти типу кіназ та діацетилаз, а також фактори транскрипції типу Nrf-2 та NF-κB. В результаті клітини збільшують продукцію

цитопротекторних та зміцнюючих білків, включаючи фактори росту, фазу 2, антиоксидантні ферменти та білкові носії. Найкраще розуміння механізмів *hormesis* на клітинних та молекулярних рівнях дозволить розробити нові підходи до профілактики та лікування різних хвороб.

З точки зору [37], гормезис пояснює механізм дії ендогенного нейротрофічного фактора, що продукується мозком (BDNF): інтермітуюча частина синаптична іонотропна глутаматна активація рецептора гарантує нейронне виживання, тоді як підвищена активація призводить до апоптозу нейронів. Таким чином, регуляція позитивно діючих ендогенних факторів може не тільки запобігти нейродегенеративним порушенням, але також забезпечити альтернативу лікування критичних для нейронів станів (інсульт, епілептичний статус та детерміновану гіпоглікемією загибель нейронів).

У всебічному огляді по *hormesis* [38] E.J. Calabrese вважає його основою досліджень хімічних сумішей, включаючи поняття адитивності та синергізму. Оскільки *hormetic* біфазна реакція дози представляє загальну структуру біологічної реактивності, її слід розглядати як значний і більш прогресивний напрямок у токсикологічній оцінці та практиці дослідження ризику, а також у численних біомедичних дисциплінах.

На думку George R. Hoffmann (2009) [39] поняття *hormesis* знаходить все ширше застосування в біології та біомедичних науках. Насамперед, це стосується токсикології та токсикологічних досліджень ризику. У зв'язку з цим автор висловлює такі міркування:

1. Констатація зростаючої ознаки є загальною ознакою виникнення *hormesis*.
2. Поняття *hormesis* заслуговує на емпіричну оцінку та аналіз незалежно від того, чи збігається це з політикою щодо токсикантів.

3. В даний час передчасно регулювати горметичні зони для всіх хімічних впливів: необхідно продовжити вивчення таких реакцій, що дозволить оптимізувати дослідження ризику.
4. Використання hormesis в регулюючих цілях вимагає кращого розуміння меж токсичних і горметичних зон стосовно різноманітних результатів, тканин, індивідуумів і зразків.
5. Біфазні реакції на дозу дають змогу пояснити спірні питання чутливих субпопуляцій.
6. Дослідження екологічного ефекту низьких доз та відмінностей серед різновидів у контексті hormesis необхідно продовжити.
7. Ефективне застосування hormesis у медицині та сільському господарстві, ймовірно, передуватиме його використанню у токсикологічних дослідженнях ризику.
8. Більш глибоке розуміння реакцій на стрес може стимулювати розвиток медичних та технологічних дисциплін.
9. Поняття hormesis може знайти важливе застосування в антимікробній терапії та лікуванні раку.
10. Найкраще розуміння hormesis - це ефективна охорона здоров'я та екологічна політика.

Обговорюючи дані літератури та результати власних експериментальних досліджень (розділи 8, 9), доцільно зазначити наступне [40].

На глибоке переконання автора, гормезис, як фундаментальну біомедичну парадигму, слід розглядати як ту ланку прийнятності ризику, якого бракувало у всіх попередніх токсикологічних дослідженнях діоксиду хлору та його похідних (хлоритів і хлоратів) (розділ 8) [10]. Якщо діоксид хлору в дозах, що надають бактерицидну та віруліцидну дію [41], викликає стимуляцію деяких функцій теплокровних тварин, чи правомірно говорити про

обмеження його використання із нормуванням його похідних хлоритів на рівні 0,2 мг/л [42].

Враховуючи вищевикладене, необхідно зробити такі висновки:

1. Гормезис слід розглядати як самостійний напрямок досліджень у сучасній токсикології, що сформувався у фундаментальну та універсальну біомедичну парадигму.
2. Концепція гормезису дозволяє переглянути традиційні підходи до оцінки, аналізу та прогнозування ризику факторів навколишнього середовища, у тому числі водного фактора, для здоров'я людини. Це передбачає не зменшення значущості, а тим більше ігнорування їхнього впливу, але обґрунтоване диференціювання «корисності» чи «шкоди» таких факторів.
3. У токсикології діоксиду хлору як засобу знезараження води гормезис пояснює принципову різницю токсичного впливу великих (а тому нереальних для водопідготовки) доз цього дезінфектанта і стимулюючого впливу малих (застосовуваних для знезараження води) доз. Поєднання біоцидності (стосовно водних патогенів) з біологічною стимуляцією організму (з урахуванням його компенсаторних механізмів) слід, на наш погляд, розглядати як ефект синергізму. Якщо наша позиція вірна, то в майбутньому це безсумнівно вплине на методологію нормування як діоксиду хлору, так і інших засобів знезараження води в цілому.
4. Слід констатувати нагальну необхідність проведення всебічних досліджень гормезису як загальнобіологічного явища та використання його принципів у нормуванні ризику здоров'ю населення.

Література

1. Sanotskyi, I. V., & Ulanova, I. P. *Kriterii vrednosti v gigiene i toksikologii pri otsenke opasnosti khimicheskikh soedinenii*. Moscow: Meditsina, 1975. 328 p. [Criteria of Harmfulness in Hygiene and Toxicology in Assessing the Hazard of Chemical Compounds]
2. Loburenko, A. P. *Obosnovanie gigienicheskikh reglamentov, obespechivaiushchikh bezopasnost primeneniia sudovykh mysh'iaksoderzhashchikh neobrastaiushchikh krasok*: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine), specialty 14.00.07 "Hygiene". Kyiv, 1990. 25 p. [Substantiation of Hygienic Regulations Ensuring Safe Use of Arsenic-Containing Antifouling Ship Paints]
3. Herasymiak, H. R., Rozanov, V. A., & Shafran, L. M. *Izuchenie vliianiia bis (n-tributylolova)-oksida na GABA-ergicheskuiu sistemu mozga in vitro*. Ukrainian Biochemical Journal, 1994, Vol. 66, No. 2, pp. 161–167. [Study of the Effect of Bis(n-tributyltin) Oxide on the GABAergic System of the Brain In Vitro]
4. Hozhenko, A. I. *Energeticheskoe obespechenie osnovnykh pochechnykh funktsii i protsessov v norme i pri povrezhdenii pochek*. Doctoral dissertation (Medicine). Chernivtsi, 1987. 368 p. [Energy Supply of Basic Renal Functions and Processes in Normal Conditions and Kidney Damage]
5. Bolshoi, D. V. *Higienichne znachennia osoblyvostei toksykokinytyky, toksykodynamiky i biotransformatsii malykh doz rtuti*: Extended abstract of PhD dissertation (Biology). Kyiv, 2007. 22 p. [Hygienic Significance of Toxicokinetics, Toxicodynamics, and Biotransformation of Low Doses of Mercury]
6. Rozanov, V. A., Neijmakova, N. A., & Shafran, L. M. (1992). Neuropathology studies in professional contact

- and experimental intoxication with tin-organic compound bis-(tri-n-butyltin)oxide. *Clinical Neuropathology*, 11(4), 62–63.
7. Simetskaya, S. O., & Shafran, L. M. *Izuchenie nekotorykh mekhanizmov deistviia stabilizatorov rezin i plastmass*. In: Proceedings of the 3rd sectoral scientific-technical conference, October 29–31, 1991. St. Petersburg, 1991, pp. 64–65. [Study of Certain Mechanisms of Action of Rubber and Plastic Stabilizers]
 8. Kryshopenko, S. V., Tikhov, M. S., & Popova, E. B. *Paradoksalnaia toksichnost*. Nizhny Novgorod: Publishing House of Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2001. 164 p. [Paradoxical Toxicity]
 9. Shafran, L. M., & Bolshoi, D. V. *Paradoksalnaia toksichnost – intensivno razvivaiushcheesia napravlenie sovremennoi toksikologii*. In: Abstracts of the 2nd Congress of Toxicologists of Ukraine, October 12–14, 2004. Kyiv, 2004, pp. 17–18. [Paradoxical Toxicity as a Rapidly Developing Field of Modern Toxicology]
 10. Mokiienko, A. V. *Ekoloho-hihiienichni osnovy bezpechnosti vody, shcho znezzarazhena dioksydom khloru*. Doctoral dissertation (Medicine), specialty 14.02.01. State Institution “O. M. Marzieiev Institute for Hygiene and Medical Ecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. Kyiv, 2009. 348 p. [Ecological and Hygienic Foundations of the Safety of Water Disinfected with Chlorine Dioxide]
 11. Luckey, T. D. (1968). Insecticide hormoligosis. *Journal of Economic Entomology*, 61(1), 7–12.
 12. Luckey, T. D. (1975). Hormology with inorganic compounds. *Environmental Quality and Safety Supplement*, 1, 81–103, 115–118.

13. Schatz, A., Schalscha, E., & Schatz, V. (1964). The occurrence and importance of paradoxical effects in biological systems. *Computers and Science*, 5(1), 26–31.
14. Baxenbaum, H., Neafsey, P. J., & Fournier, D. J. (1988). Hormesis, Gompertz functions, and risk assessment. *Drug Metabolism Reviews*, 19(2), 195–229.
15. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (1998). Hormesis as a biological hypothesis. *Environmental Health Perspectives*, 106(Suppl. 1), 357–362.
16. Calabrese, E. J., Baldwin, L. A., & Holland, C. D. (1999). Hormesis: A highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment. *Risk Analysis*, 19(2), 261–281.
17. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2000). The marginalization of hormesis. *Human & Experimental Toxicology*, 19(1), 32–40.
18. Van der Schalie, W. H., & Gentile, J. H. (2000). Ecological risk assessment: Implications of hormesis. *Journal of Applied Toxicology*, 20(2), 131–139.
19. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2001). The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature. *Toxicological Sciences*, 62(2), 330–338.
20. Calabrese, E. J. (2001). Hormesis: A generalizable and unifying hypothesis. *Critical Reviews in Toxicology*, 31(4–5), 353–424.
21. Calabrese, E. J. (2001). The future of hormesis: Where do we go from here? *Critical Reviews in Toxicology*, 31(4–5), 637–648.
22. Chapman, P. M. (2001). The implications of hormesis to ecotoxicology and ecological risk assessment. *Human & Experimental Toxicology*, 20(10), 499–505.

23. Bailer, A. J. (2001). Experiments, analyses and decisions: Hormesis in ecotoxicology. *Human & Experimental Toxicology*, 20(10), 507–509; discussion 529–531.
24. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2002). Hormesis and high-risk groups. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35(3), 414–428.
25. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003). Hormesis: The dose–response revolution. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 43, 175–197. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140202>
26. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003). The hormetic dose–response model is more common than the threshold model in toxicology. *Toxicological Sciences*, 71(2), 246–250. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg043>
27. Rozman, K. K., & Doull, J. (2003). Scientific foundations of hormesis. Part 2. Maturation, strengths, limitations, and possible applications in toxicology, pharmacology, and epidemiology. *Critical Reviews in Toxicology*, 33(3–4), 451–462. <https://doi.org/10.1080/713608041>
28. Calabrese, E. J. (2004). Hormesis: From marginalization to mainstream: A case for hormesis as the default dose–response model in risk assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197(2), 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.01.001>
29. Rattan, S. I. S. (2004). Aging, anti-aging and hormesis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(3), 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.03.010>
30. Calabrese, E. J., & Blain, R. (2005). The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: An overview. *Toxicology and*

- Applied Pharmacology*, 202(3), 289–301.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.001>
31. Calabrese, E. J. (2005). Historical blunders: How toxicology got the dose–response relationship half right. *Cellular and Molecular Biology*, 14(51), 643–654.
 32. Calabrese, E. J. (2005). Toxicological awakenings: The rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.020>
 33. Thayer, K. A., Melnick, R., Burns, K., et al. (2005). Fundamental flaws of hormesis for public health decisions. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1271–1276. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>
 34. Calabrese, E. J. (2005). Paradigm lost, paradigm found: The re-emergence of hormesis as a fundamental dose–response model in the toxicological sciences. *Environmental Pollution*, 138(3), 379–411.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.04.030>
 35. Cook, R., & Calabrese, E. J. (2006). The importance of hormesis to public health. *Environmental Health Perspectives*, 114(11), 1631–1635.
<https://doi.org/10.1289/ehp.9192>
 36. Mattson, M. P. (2008). Hormesis defined. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.08.007>
 37. Marini, A. M., Jiang, H., Pan, H., et al. (2008). Hormesis: A promising strategy to sustain endogenous neuronal survival pathways against neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 21–33.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.08.008>
 38. Calabrese, E. J. (2008). Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(7), 1451–1474.
<https://doi.org/10.1897/08-016.1>

39. Hoffmann, G. R. (2009). A perspective on the scientific, philosophical and policy dimension of hormesis. *Dose–Response*, 7(1), 1–51. <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-005.Hoffmann>
40. Shafran, L. M., Petrenko, N. F., Hozhenko, A. I., et al. *K obosnovaniuu gormezisa kak fundamentalnoi biomeditsinskoï paradigmy (obzor literatury i sobstvennykh issledovaniï)*. Modern Problems of Toxicology, 2010, No. 2–3, pp. 13–23. [On the Substantiation of Hormesis as a Fundamental Biomedical Paradigm (Review of Literature and Original Research)]
41. Mokiienko, A. V. *Dioksyd khloru. Tom 2. Mikrobiolohiia*. Monograph. 415 p. Available at: <https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/10270/> [Chlorine Dioxide. Vol. 2. Microbiology]
42. Ministry of Health of Ukraine. *Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl “Hihienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoi dlia spozhyvannia liudynoiu” 2.2.4-171–10*. Order No. 400 of May 12, 2010; registered at the Ministry of Justice of Ukraine on July 1, 2010, No. 452/17747. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text> [On Approval of State Sanitary Norms and Rules “Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption”]

РОЗДІЛ 11
ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ
ХЛОРИТІВ ТА ХЛОРАТІВ, ЩО УТВОРЮЮТЬСЯ
ПРИ ЗНЕЗАРАЖЕННІ ДІОКСИДОМ ХЛОРУ
СТІЧНИХ ВОД, НА ПЛАНКТОННІ ТА БЕНТОСНІ
ФОРМИ ГІДРОБІОНТІВ

Екологічні критерії концептуального підходу до проблеми знезараження води фізико-хімічними методами і зокрема, діоксидом хлору (ДОХ), повинні, на думку авторів [1, 2], враховувати таке: можливість несприятливого впливу на довкілля та процеси природного самоочищення водойм; ймовірність появи нових, резистентних та/або високовірулентних штамів мікроорганізмів, здатних порушити рівновагу природних мікробних біоценозів; ймовірність потенціювання несприятливих ефектів, пов'язаних з появою нових, токсичніших для оточуючих екосистем хімічних речовин; опосередкований можливий негативний вплив засобів знезараження на людську популяцію в цілому через змінене природне середовище.

Основною, найбільш видимою екологічною перевагою застосування ДОХ у водопідготовці є відсутність необхідності перевезення на великі відстані, зберігання та використання великих кількостей зрідженого хлору в межах населених пунктів, що виключає небезпеку виникнення надзвичайних ситуацій [3].

Проблема екологічної безпеки ДОХ, хлоритів та хлоратів недостатньо освітлена та різними авторами трактується по-різному.

Так, у роботі [4] наведено результати виконання програми моніторингу цих сполук у воді трьох вододжерел та 10 підприємств водопідготовки, які отримують воду з поверхневих джерел (водосховищ, відстійників). Хлорити і хлорати видалялися в процесі фільтрації через пісок принаймні до рівня мкг/л. Показано, що хлорати та хлорити можуть бути присутніми у воді поверхневих вододжерел як їх антропогенні забруднювачі; ефективним способом їх видалення може бути інфільтрація в анаеробних шарах ґрунту (хоча при цьому хлорити можуть частково біодеградувати в аеробних умовах). З точки зору авторів, в даний час проблема хлоритів та хлоратів як забруднювачів навколишнього середовища є більш важливою в порівнянні з їх утворенням як побічних продуктів дезінфекції діоксидом хлору.

В аналітичній статті [5] наведено суперечливі дані з різних джерел щодо токсичності ДОХ для водних організмів: деякі дослідники стверджують, що ДОХ у кілька разів токсичніший за хлор та його побічні продукти; за іншими даними, токсичний ефект застосування ДОХ відсутній.

У роботі [6] проведено порівняльну оцінку токсичності повного залишкового хлору (TRC) та діоксиду хлору (ClO_2). Тест – об'єктами служили мальки (1) та 1-

річні особини *Pimephales promelas* (2) та молодь (вік 1 рік) *Lepomis macrochirus* (3). Експозиція становила 96 годин у переривчастому режимі. Середні рівні максимальних концентрацій становили (1), (2), (3) по хлору 0,14; 0,72; 0,91; по діоксиду хлору – 0,06; 0,46; 0,42 мг/л відповідно. В процесі режиму впливу концентрація дезінфектанту підтримувалася шляхом додаткового його введення кожні 2 години, починаючи з 0, 24, 48 та 72 годин. Ці умови моделювали процедуру запобігання обростанню (введення біоциду 1 годину на день) у теплообмінниках ядерних реакторів на атомній електростанції Aiken (Південна Кароліна). Отримані значення LC₅₀ свідчать, що ClO₂ приблизно в 2-4 рази токсичніший, ніж TRC, по відношенню до випробуваних гідробіонтів.

Інтерпретація цих результатів повинна враховувати той факт, що численні фізико-хімічні фактори [7], включаючи температуру води [8, 9] і рН [10] впливають на токсичність хлору для риб. Таким чином, слід враховувати невідомість та непередбачуваність впливу факторів зовнішнього середовища, тому будь-яке порівняльне дослідження токсичності залишкових кількостей хлору та альтернативних йому біоцидів «на місці» (in situ) обмежене цим місцем і часом визначення параметрів, значимість яких також відносна.

Станом на рік публікації цієї статті [6] (1983) були відсутні дані про токсичність ClO₂ для риб, незважаючи на твердження авторів про всебічний літературний пошук. Тобто вже тоді спостерігалася «дивовижна нестача інформації», якщо цитувати авторів з цього питання. Незважаючи на те, що багато енергетичних компаній почали замінювати хлорування на обробку діоксидом хлору в системах охолодження води [11, 12].

Крім цього, тоді були відсутні керівні документи ЕРА щодо екологічної оцінки впливу залишкових рівнів

ClO₂ у стічних водах. Автори висловлюють припущення, що ClO₂ визначали як хлор, і це недооцінює його концентрацію у співвідношенні вага/об'єм з урахуванням коефіцієнта 1,9 через більшу еквівалентну вагу (молекулярна маса / число переданих електронів) ClO₂ порівняно з хлором. У цьому дослідженні діоксид хлору був виражений у мг/л ClO₂ і, судячи з отриманих LC₅₀, токсичність його в 4-8 разів перевищувала TRC.

У дослідженні [13] як тест-об'єкт також використовували *Pimephales promelas*, яких піддавали впливу діоксидом хлору (0,13 і 0,19 мг/л) протягом 12 годин і хлоритом (177 і 304 мг/л) протягом 96 годин з наступними періодами відновлення до 14 днів. Діоксид хлору викликав дозо-залежну патологію ребер, включаючи розростання епітелію, гіпертрофію, гіперплазію, злиття луски та некроз. Протягом 4 днів було досягнуто повне відновлення, навіть у особин із вираженою гіпертрофією та злиттям луски. Хлорит не викликав патологію навіть у максимальній дозі (304 мг/л за 96 годин), проте констатовано хронічне запалення з фагоцитозом. Це дослідження показує, що діоксид хлору приблизно в 1000 разів більш токсичний по відношенню до апробованого тест-об'єкта, ніж хлорит.

Встановлено, що стічні води після відбілювання целюлози діоксидом хлору індукують активність печінкової оксигенази (MFO), судячи з активності етоксирезоруфін – про – дитіази (EROD), у райдужної форелі [14].

У роботі [15] досліджували токсичний ефект ДОХ в концентрації від 2,5 мкг/л до 250 мг/л на бурі водорості, морського їжака і рибу паралабракс, що знаходяться на ранніх стадіях розвитку.

Ці гідробіонти відносяться до категорії найбільш чутливих до дії ксенобіотиків. Токсичну дію оцінювали за

ступенем впливу ДОХ на проростання і довжину водорості, появу аномалій у їжака і виживання мальків риби. Встановлено, що тільки високі концентрації ДОХ мали токсичний ефект на водорості та їжа. Виживання мальків змінювалася незначно.

В іншому дослідженні [16] ДОХ тестували на дорослих мідіях при одноразовій, переривчастій або постійній обробці. Показано, що уривчасте щоденне введення у воду ДОХ у концентраціях 1-5 мг/л протягом 28 днів не ініціює смертність дорослих мідій.

З нашої точки зору, моделювання при оцінці впливу діоксиду хлору на гідробіонти загрожує істотною методичною похибкою, оскільки не враховується, що в реальних умовах застосування діоксиду хлору як дезінфектанта або біоциду в очищеній воді, яка скидається у водний об'єкт, залишковий реагент відсутній і значимість набувають його побічні продукти хлорити і хлорати. Іншими словами, репрезентативність викладених вище [6, 13] даних була б повною при проведенні досліджень у пілотних чи натурних умовах. Нам невідомі рівні мікробного забруднення або хлордіоксидпоглинання охолоджувальної води ядерних реакторів [6]. Але за даними літератури, які докладно будуть розглянуті нижче, і нашими даними, в незараженій діоксидом хлору воді із систем оборотного водопостачання [17, 18] або вторинно очищеній стічній воді [19] залишковий діоксид хлору відсутній (концентрація нижча за межу визначення <0,05 мг/л). Враховуючи, що при цьому вміст хлоритів перевищує ГДК для цієї сполуки у воді водних об'єктів (0,2 мг/л) [20], більший інтерес з точки зору аналізу можливого екологічного ризику діоксиду хлору представляють роботи, присвячені оцінці впливу хлоритів на різні гідробіонти.

Автори роботи [21], посилаючись на дослідження попередників, які будуть розглянуті нижче, показують, що

хлорит менш токсичний, ніж вільний чи комбінований хлор. Однак попередні дослідження USEPA на видах восьми сімейств прісноводних гідробіонтів встановили критерії якості води (water quality criteria WQC) нижче, ніж для хлору. У цьому дослідженні додаткові види 12 сімейств були додатково введені в токсикологічну базу даних для визначення екологічних критеріїв ризику (Ecological risk criteria ERC), при цьому використовували стандартну методологію USEPA WQC та імовірнісний підхід USEPA Office of Pesticide Programs (OPP). Встановлено, що LC₅₀ для 20 баз даних коливався від 0,27 мг/л для *Daphnidae* до 208,76 мг/л для *Salmonidae*. *Daphnidae* були безумовно найбільш чутливими з випробуваних гідробіонтів: LC₅₀ у 44 рази нижче ніж у наступних найчутливіших гідробіонтів *Hyalellidae* (LC₅₀=1,19 мг/л) та у 214 разів нижче ніж риби *Ictaluridae* (LC₅₀=5,79 мг/л). Розрахований Критерій Максимальної Концентрації (СМК) при використанні методології USEPA WQC становив 0,025 мг/л, тоді як 95% ERC за моделлю USEPA OPP – 0,135 мг/л. Автори приходять до висновку, що імовірнісний підхід USEPA OPP більш сумісний з повним розподілом чутливості гідробіонтів, тоді як USEPA WQC підхід надмірно спотворений низьким LC₅₀ для *Daphnidae*.

Згідно з даними Fisher і Burtone [22] при 25 ° С у темряві 60% діоксиду хлору в статичній системі розкладається до хлориту за 15 хвилин, тобто набагато швидше за хлор. Повне відновлення діоксиду хлору у хлорит відбувається за 4 години. Так, як сформований хлорит відносно стійкий у водному середовищі, дослідження його токсичності набувають певної важливості в тих випадках, коли можливе скидання очищених/знезаражених діоксидом хлору вод у поверхневі водойми.

Попередні токсикологічні дослідження хлоритів були засновані на стандартній методології USEPA WQC і СМС, згідно з якою бралось до уваги короткостроковий (4 дні або менше) вплив один або два рази на рік, який, як вважали, достатній для контролю мідій *zebra mussels* (*Dreissena polymorpha*) [22 - 24].

Метод USEPA WQC використовує результати токсичності на чотирьох найчутливіших організмах для розрахунку її критеріїв, але ігнорує рівні всіх інших організмів [25].

Істотною похибкою методології USEPA є потреба екстраполявання при розрахунку СМС та оцінці 0,05 - сукупної ймовірності для невеликих наборів даних [26].

Якщо екстраполяції стають занадто великими, достовірність СМС знижується. Для хлориту це досить показово: розрахунковий СМС (0,004 мг/л) майже в сім разів нижчий за найнижчий середній рівень гострої токсичності (0,027 мг/л). Крім цього, нерівність між токсичністю хлориту до *Daphnidae* порівняно з іншими перевіреними гідробіонтами зумовила особливо низький СМС порівняно з хлором. Однак, хлорит набагато менш токсичний, ніж хлор для всіх різновидів, крім *Daphnidae*, коли існуючі дані в порівнянні з хлором розраховані згідно WQC і коли порівняння зроблено тільки на різновидах, перевірених з обома сполуками [24].

Однак СМС для хлориту, розрахована для восьми сімейств з впливом до 4 днів, становила 0,004 мг/л (0,009 мг/л як повного залишкового окислювача /TRO/). Рівень СМС для хлориту набагато менший, ніж СМС хлору, що становить 0,019 мг/л як TRO [27].

Обговорюючи отримані дані, автори [21] мимоволі ставлять під сумнів розумність керівних принципів WQC [25]. Один з них повинен визначити, чи є 10 - кратною різниця між чотирма найнижчими середніми рівнями

гострої токсичності, що використовуються в обчисленні. Для хлориту встановлено 769 - кратна різниця між найнижчим та найвищим LC_{50} для чотирьох найчутливіших сімейств у наборі даних від восьми сімейств. У цьому випадку Керівні принципи вказують, що за спірності критеріїв повинні розглядатися інші критерії з використанням відповідних модифікацій керівних принципів. Проблема полягає у відсутності ознаки щодо того, які модифікації керівних принципів могли б бути відповідними.

Грунтуючись на існуючій базі даних гострої токсичності для цих восьми сімейств і обмежуючись керівними принципами Stephan зі співавт. [25], автори [21] вважають виправданим альтернативний підхід до обґрунтування WQC для хлориту. OPP використовує ймовірнісний підхід оцінки ризику розвитку екологічних критеріїв ризику (ERC) з допомогою розподілів чутливості різновидів [28].

Для реалізації даного підходу результати гострої токсичності описують розподіл чутливості у "всесвіті" різновидів. Так як мета WQC USEPA полягає у захисті 95% різновидів/сімейств у водних екосистемах, дані гострої токсичності від достатньої кількості різновидів/сімейств мають бути доступними так, щоб кожен представляв принаймні 5% перевіреної загальної кількості. Тому автори [21] перевірили додатково 12 сімейств прісноводних гідробіонтів на додаток до восьми, вже перевірених, для кращого визначення гострої чутливості до хлориту та розподілу її серед різновидів. Використовуючи ці додаткові дані, досліджували 95% рівень захисту за методом USEPA WQC [4] та метод ймовірнісної оцінки ризику USEPA OPP [7], а також визначили 90% рівень захисту за USEPA OPP, який часто

використовується в екологічних оцінках ймовірного ризику.

Результати проведених досліджень гострої токсичності хлориту на 12 сімействах гідробіонтів у даній роботі [21] можна порівняти з більш ранніми даними з восьми сімейств [22 - 24]. При формуванні бази даних з усіх досліджень хлориту (20 сімейств) з'ясувалося, що представники сімейства *Daphnidae* є найчутливішими: на порядок величини *Hyalellidae* та два порядки величини риб *Ictaluridae*. *Daphnidae* також більш чутливі, ніж інші гідробіонти, які можуть бути джерелами їжі для молоді риби, включаючи copepod (*Cyclopidae*) і ostracod (*Cyprididae*) [29]. Розрахунковий рівень СМС за цими даними (0,025 мг/л хлориту) в 48 разів менший за LC₅₀ для *Hyalellidae* і в 232 рази LC₅₀ для *Ictaluridae*. Показано, що 95% рівень захисту, обчислений згідно з підходом USEPA OPP (0,135 мг/л хлориту), менший рівня LC₅₀ для представників наступного найчутливішого сімейства; це значення більш ніж у п'ять разів перевищує СМС методом USEPA WQC.

Очевидно, що рівні USEPA WQC створюють дуже спотворене уявлення про високу чутливість якогось дуже низького рівня токсиканту, в даному випадку хлориту. Єдине обґрунтування такої аргументації полягає в тому, що *Daphnidae* або види будь-якого іншого дуже чутливого сімейства представляють економічну чи екологічну значимість. Однак це не так. Інші джерела їжі для риб, перевірені в цьому дослідженні (copepods та ostracods), виявилися набагато менш чутливими до хлориту, ніж *Daphnidae*.

У роботі Fisher із співавт. [30] показано, що побічні продукти хлорування, сформовані в присутності аміаку, так само токсичні, як і хлор безпосередньо. Як відомо, у воді діоксид хлору швидко відновлюється до хлориту [31].

Burton та Fisher [32] виявили, що діоксид хлору дуже швидко розпадається у воді естуарію. Близько 67 % початкової дози діоксиду хлору 0,34 мг/л розпадалися протягом 5 хвилин до зникнення в межах 30 хв. У попередніх дослідженнях Fisher та Burton [22] показано, що хлорит був головним продуктом розпаду діоксиду хлору в еквівалентних кількостях. У цьому дослідженні [21] встановлено, що: (1) хлорит набагато менш токсичний, ніж хлор, для всіх сімейств, крім *Daphnidae*; (2) розрахунок СМС за методом USEPA WQC не відповідає реальним даним токсичності; та (3) альтернативна процедура за методом USEPA OPP є більш адекватною.

Слід зазначити, що методи USEPA WQC та USEPA OPP, що використовувалися у цьому дослідженні, не є єдиними з описаних у літературі. Існує думка, що логарифмічний (USEPA OPP) або триангулярний (USEPA WQC) розподіл не є найкращими методами оцінки чутливості різновидів [33]. Ці автори стверджують, що інші логістичні моделі можуть оптимально описати дані гострої токсичності. Разом з тим ці методи схвалені USEPA і найбільш широко використовуються.

У досліджах із райдужною фореллю (*Oncorhynchus mykiss*) було встановлено, що LC₅₀ хлориту для молоді була на рівні 2,2 мг/л, а для дорослих особин – 8,3 мг/л [34].

Донедавна значимість хлорату як токсиканту була мінімальною. Настільки, що Керівництво BOOЗ 1994 р. [35] трактувало це як відсутність даних для нормування вмісту хлорату в питній воді. У вітчизняному нормуванні хлорату до недавнього часу ГДК хлорату натрію для води водних об'єктів господарсько-питного та культурно-побутового водокористування становила 20 мг/л за органолептичною ознакою шкідливості, тобто ця сполука відноситься до 3-го класу небезпеки [20].

Однак останніми роками спостерігається переоцінка поглядів про токсичні ефекти хлорату по відношенню до теплокровних і людини. Наприклад, застосування інноваційного методу пріоритизації небезпеки побічних продуктів дезінфекції питної води на основі їх потенційного впливу на здоров'я населення [36] дозволило виділити хлорат серед інших сполук, наприклад, нітрозодиметиламіни та чотирихлористий вуглець, у групу найбільшого потенційного ризику. Вищевикладене відбилося у рекомендованому рівні ВООЗ – 0,7 мг/л [37].

Слід зазначити, що поява хлорату в питній воді пов'язувати виключно з діоксидом хлору некоректно. Як приклад можна навести результати ідентифікації хлорату в хлорованій воді після її обробки озоном [38], а також відомості про великі кількості хлорату в готовому (максимально 260 000 мг/л) та електролітично отриманому на місці споживання (1700 мг/л) гіпохлориті натрію [39]. Згідно з останніми даними ВООЗ [40], хлорат є звичайним побічним продуктом дезінфекції при обробці води окислювачами (гіпохлорит натрію, хлорами, діоксид хлору, озон).

Відомо, що при знезараженні води діоксидом хлору кількість хлорату, що утворюється, становить не більше 1 % від введеного діоксиду хлору [41]. Розробка моделі утворення хлориту та хлорату при окислювальній обробці питної води діоксидом хлору дозволила дати дуже точний прогноз рівнів їх утворення – 60 % та 85 % відповідно за досить високої (>0,55) кореляції з вихідними параметрами [42].

Незважаючи на актуальність проблеми забруднення води хлоратами, в останньому вітчизняному нормативному документі, що регламентує якість питної води [43], нормування хлорату відсутнє.

У роботі [44] представлена оцінка токсичності хлорату по відношенню до гідробіонтів (мікроорганізми, водорості, безхребетні та риби). Встановлено такі середні рівні LC_{50} для прісноводних та морських різновидів: мікроорганізми – 38 583 мг/л; мікроводорості – 563 мг/л; безхребетні – 2442 мг/л; риби – 3815 мг/л. Слід зазначити, що морські червоні макроводорості були нечутливі до хлорату, тоді як певні морські бурі макроводорості (наприклад, *Fucus sp.*) виявилися виключно чутливими (гостра токсичність < 0,1 мг/л). Дані літератури свідчать, що хлорат надходить у клітини рослин за допомогою асиміляції нітрату та подальшого відновлення в хлорит. Тому, автори приходять до висновку про конкурентну взаємодію нітрату та хлорату в системі N – редуктази. В іншій роботі [45] показано, що анаеробний ріст з хлоратом як акцептором електронів є високоенергетичним процесом, при якому відбувається відновлення хлорату до хлориду в результаті фосфорилування.

11.1 Матеріали та методи досліджень

Як відомо, токсичні речовини, що потрапляють у водні екосистеми, активно трансформуються в біотичній компоненті і можуть змінювати не тільки фізіологічні реакції, але й структурно-функціональну організацію угруповань гідробіонтів. У зв'язку з цим, при проведенні експериментів, що виявляють реакцію гідробіонтів на речовини, що скидаються у водойми, дуже важливо вибирати тест - об'єкти, які відносилися б до функціонально різних ланок трансформації речовини і енергії, рівнів трофічних ланцюгів, довжинам життєвого циклу, а також життєвим формам, що мешкають як в пелагіалі, так і в бенталі водних екосистем.

Для аналізу впливу хлоритів як похідних ДОХ на представників різних екологічних ланок екосистеми було обрано багатоклітинну бентосну водорість із відділу *Chlorophyta* (відділ Зелених водоростей) – *Ulva rigida* Ag., як представник автотрофної бентосної ланки водних екосистем широкого сольового спектру. Цей макрофіт живе у прибережних водах Чорного моря, в естуаріях, затоках, лиманах, має незакріплений талом з вегетативним розмноженням та інтеркалярним зростанням, високі значення продуктивності, а також значну морфологічну лабільність. Даний макрофіт добре переносить умови експерименту і є масовим і поширеним видом макрофітобентосу Чорного моря з досить відомою екологією та біологією розвитку [46].

Оцінка токсичності хімічних речовин нині проводиться на сотнях тест-об'єктів. В той же час, для отримання достовірних результатів нормативні документи з біотестування рекомендують використовувати стандартні об'єкти та методи досліджень. Відповідно до [47, 48], оцінка токсичності води та донних відкладень водойм може проводитися на наступних тест-об'єктах: *Daphnia magna* Straus, *Ceriodaphnia affinis* Lill., *Artemia salina* L., *Phaeodactylum tricornerutum*.

У відповідності до вищевикладеного, завдання полягало у вивченні впливу хлоритів на довго - циклічний бентосний (*Ulva rigida* Ag.) і коротко - циклічні планктонні (*Daphnia magna* Straus, *Artemia salina* L.) гідробіонти; хлоратів – на коротко – циклічні планктонні гідробіонти *Daphnia magna* Straus та *Nitocra spinipes* Boeck.

Експерименти щодо впливу хлорит- та хлорат-аніонів на різноциклічні гідробіонти проводили на базі лабораторій Одеської філії Інституту біології південних морів ім А.О. Ковалевського НАН України у листопаді – грудні 2007 р. (хлорити) та березні-квітні 2011 р. (хлорати).

Методика оцінки хлорит-аніонів полягала в наступному.

Як матеріал для експерименту були використані таломи водорості *Ulva rigida*, що розвивається у водоймах пересипу Тилігульського лиману (між с. Кошари та смт. Коблево). Матеріал пройшов двотижневу адаптацію умов експерименту в лабораторних умовах. Основний принцип експерименту полягав у спостереженні за приростом маси та поверхні, а також зміною морфологічних показників висічок слані ульви в умовах контролю та при чотирьох заданих концентраціях хлоритів (0,2; 0,5; 1,0; 2,0 мг/л). Для отримання статистично достовірних даних у кожній серії експерименту використовувалося по 9 висічок талому стандартної площі 177 мм² (діаметр трубокрізу 15 мм). У кожній серії експерименту висікання поміщалися в 4-х літрові кювети та контейнери з сітчастим дном по три висікання для можливості індивідуального контролю за зміною морфо-функціональних показників та проведенням статистичного аналізу достовірності середніх величин випадкової вибірки [49]. В експерименті використовували оптимальні умови для зростання водорості з метою отримання значних величин приросту в контролі, а отже, і достовірних відхилень у серіях з різною концентрацією хлориту. Середня температура води під час експерименту становила 15,3 °С в інтервалі коливання 14–16 °С. Підтримувалася постійна солоність у всіх серіях експерименту – 14%. Постійна освітленість дорівнювала 1550 лк, тривалість світлового дня складала 12 год. Показники приросту маси та поверхні проводили через кожні 3 доби. Загальна тривалість експерименту складала 12 діб (4 зйомки параметрів). Усього було виміряно 180 показників зміни маси та 180 показників зміни поверхні висічок талому ульви. На початку та наприкінці експерименту було виміряно питому поверхню висічок, як

показників екологічної активності макрофітів [50], а також проведено мікрофотозйомку клітин на зрізі талому. Результати експериментів опрацьовували методом статистичного аналізу випадкових вибірок біологічних даних.

Відповідно до нормативних документів [51, 52], гостра токсичність природних морських вод та різних категорій стічних вод, що скидаються в море, встановлюється за виживанням лабораторних тест - об'єктів - наупліусів *Artemia salina* L. та *Daphnia magna* Straus.

Первинним матеріалом для отримання тест-об'єктів служили яйця артемії (Куяльник), що пройшли діапаузний розвиток. Методика активації яєць полягала в наступному: 5 г сухих яєць поміщали в морозильну камеру холодильника і витримували в умовах низької температури протягом доби, потім переносили яйця в кристалізатор, заповнений відстояною водопровідною водою. Через 30 хв зливали верхній шар води, видаляючи порожні оболонки яєць та нежиттєздатні яйця. Яйця, що залишилися на дні, відфільтровували і переміщали в кристалізатор з морською водою солоністю 12 ‰. Кристалізатор з яйцями експонували при 25 °С в умовах цілодобового освітлення. Через 24 години почався порційний викльов наупліусів. Для експерименту відбирали наупліуси віком, що дорівнює 4 годин. Розчини хлоритів у концентраціях 0,2; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 9,0 мг/л готували з використанням морської профільтрованої води солоністю 12 ‰.

Наупліуси у кількості 4 екземплярів переносили до планшетів для токсикологічних експериментів об'ємом 10 мл і експонували в термостаті при 25 °С. Експерименти виконані у 10 повторностях для кожної концентрації та контролю. Після закінчення 24, 48 і 72 годин вели підрахунок наупліусів, що вижили і загинули. Критерієм

смертності була відсутність реакції на дотик препарувальною голкою.

З партеногенетичної культури *D. magna* відбиралися статевозрілі самки з ембріонами і поміщалися в чашки Петрі з приготовленими розчинами хлоритів. Реєстрували виживання, линьку самок, стежили за можливим абортуванням яєць при максимальних концентраціях хлоритів. Експозиція експериментів становила 96 год. У ході експерименту за 2 год. до зміни розчинів у чашки Петрі вносили 1–2 краплі суспензії дріжджів та *Chlorella sp.*, що, судячи з наповненості кишечника, задовольняло харчові потреби рачків.

Розчини хлоритів готували щодня. При обробці даних експериментів використовували метод пробіт - аналізу, що рекомендується для аналізу результатів біотестування [53], реалізований у MS Excel.

Результати експериментів виражені як залежності пробітів, які відповідали відсотку смертності, від логарифму медіанної летальної концентрації (для *A. salina* і *D. magna*).

Розрахунок медіанного летального розведення виконували за формулою $\lg \text{ розв.} = 0,3121 \times 5 - 0,0033 = 1,5275$ $\text{LP}_{50} = 10^{1,5275} = 33,7 \%$.

Методика оцінки хлорат-аніонів полягала у наступному.

Розчини хлорату готували щодня. При обробці даних експериментів використовували метод пробіт - аналізу, що рекомендується для аналізу результатів біотестування [53], реалізований у MS Excel.

Відповідно до [54] критерієм гострої токсичності хлорату була загибель більш ніж 50% особин протягом експозиції впливу.

Як критерій токсичності використовували коефіцієнт порушення репродукції [44], який розраховували за формулою:

$$K_{\text{нр}} = 1 - \frac{F_t}{F_k}$$

де F_t – середня плодючість на одну самку в дослідженому розчині; F_k – середня плодючість на одну самку в контролі.

У хронічних експериментах дію хлорату тестували на *Daphnia magna* відповідно до чинного ДСТУ [54], ґрунтуючись на реєстрації репродуктивних параметрів тест-об'єкта.

11.2 Дослідження впливу хлоритів на морфофункціональні властивості багатоклітинної зеленої водорості *Ulva rigida* Ag. [55, 57, 60-62].

Судячи із приведених вище даних літератури, у літературі відсутні дані про вплив хлоритів на водорості - макрофіти, що підтверджує правомочність цього фрагмента досліджень.

Як видно з характеру динаміки кривих добового приросту маси та поверхні слані, у період перших шести діб не спостерігалось чіткої залежності між концентраціями хлоритів та зниженням ростових процесів. Лише на 7-ту – 9-ту добу показники приросту як маси, так і поверхні виявилися нижчими за контрольні значення.

Розрахунок середніх значень добових приростів за 9-добовий період показав, що достовірне зниження (перекриття інтервалу помилки середнього значення) приросту маси талому ульви, порівняно з контролем, починалося з концентрації 0,5 мг/л. Морфологічні реакції таломів мали менш виражений характер та достовірне зниження приросту поверхні слані спостерігалось лише при концентрації хлоритів 2,0 мг/л (табл. 11.1).

Таблиця 11.1

Середньодобовий приріст маси (W) та поверхні (S) талому *Ulva rigida* при різних концентраціях хлоритів.

Концентрація хлоритів, мг/л	W, %	S, %
Контроль	16,5±2,11	15,9±2,45
0,2	13,7±1,7	15,4±3,9
0,5	12,2±1,3	12,9±4,45
1,0	11,5±2,74	10,3±3,64
2,0	8,7±2,86	7,5±3,05

Порівняльний аналіз інтенсивності зниження приросту маси та поверхні порівняно з контролем за 9-ти добовий період експерименту показав, що біологічно значущі значення зниження ростових показників макрофіту, які досягають 30 %, спостерігаються, починаючи з концентрації 1,0 мг/л. Концентрація 2,0 мг/л хлоритів, що вноситься у водне середовище, практично вдвічі знижує ростові показники водорості.

Аналіз зміни морфо-функціонального показника – питомої поверхні талому, який свідчить про зміни екологічної активності участі макрофітів в автотрофному процесі, показав, що значне зниження цього показника було зафіксовано лише при концентрації хлоритів 2,0 мг/л (табл. 11.2).

Таблиця 11.2

Зміна питомої поверхні таломів *Ulva rigida* у процесі експерименту з впливом хлоритів

Серії експерименту	Питома поверхня, м ² /кг
До початку експерименту	45,14 ± 0,37
Контроль	44,04 ± 0,39
Концентрація 0,2 мг/л	44,68 ± 0,39
Концентрація 0,5 мг/л	44,49 ± 0,43
Концентрація 1,0 мг/л	44,79 ± 0,42
Концентрація 2,0 мг/л	42,66 ± 0,48

Таким чином, біологічно значуще зниження ростових показників *U. rigida* спостерігається при концентрації хлоритів 1,0 мг/л, а питомої поверхні - 2,0 мг/л, що дозволяє заключити: для виключення токсичної дії хлоритів у водних екосистемах з інтенсивним розвитком бентосних водоростей - макрофітів концентрації хлоритів у знезаражених ДОХ стічних водах не повинні перевищувати 1,0 мг/л.

Візуальна оцінка клітинних органів талому *Ulva rigida* для всіх серій концентрацій хлоритів (0,2; 0,5; 1,0 мг/л) не надала достовірних відмінностей.

11.3 Дослідження токсичності хлоритів для прісноводних та морських безхребетних *Daphnia magna Straus* та *Artemia salina L.* [56, 57, 60-62]

Дослідження токсичності хлоритів для прісноводних та морських безхребетних проводили на наступних тест-об'єктах: *Daphnia magna Straus* та *Artemia salina L.*

Як відомо, реакція живих організмів на дію токсичних агентів проходить у чотири фази: 1) байдужість; 2) стимуляція; 3) пригнічення; 4) смерть [46]. Особливістю реагування прісноводних та морських гідробіонтів на дію хлоритів була затримка на першій фазі реагування, а

токсичний ефект став проявлятися на другу добу експозиції гідробіонтів.

На графік виводилася лінійна регресія відповідно до рівняння: $y = ax + b$, де a - тангенс кута нахилу лінійної регресії до осі абсцис (кутовий коефіцієнт лінійної залежності); b - координата точки перетину лінійної регресії з віссю, що дорівнює 5 пробіт; x - аргумент трендової моделі, що дорівнює величині 50% смертності тест-об'єктів. Антілогарифм отриманого значення лінійної регресії відповідав медіанній летальній концентрації LC_{50} .

При підборі лінії тренду в MS Excel автоматично розраховувалися значення величин R^2 , які характеризують достовірність апроксимації: чим ближче значення R^2 до одиниці, тим надійніше лінія тренду апроксимує досліджуваний процес - показує ступінь відповідності трендової моделі вихідним даним, тобто чим ближче дані R^2 до 1, тим точніше модель описує наявні дані. На представлених графіках значення R^2 дорівнює 0,7 для артемії та 1,0 для дафній. У випадку з *A. salina* коефіцієнт апроксимації менше одиниці. Внаслідок цього розрахункові логарифми концентрацій набували негативних значень.

Експонування яйценосних самок у діапазоні концентрації хлоритів 2-9 мг/л протягом 24 год. призводило до абортів яєць внаслідок судомних розсувань стулок карапаксу та піднімання постабдомену. На останніх стадіях інтоксикації спостерігалось знебарвлення харчової трубки, рачки притискали антени до стулок карапаксу.

У табл. 11.3 представлені зведені результати визначення токсикометричних показників хлоритів для вивчених тест-об'єктів: LC_0 – концентрація, що не викликає токсичного ефекту; LC_{50} – медіанна летальна

концентрація, що призводила до смертності 50% тест-об'єктів; LC₁₀₀ – абсолютно летальна концентрація.

Таблиця 11.3

Токсикометричні показники хлоритів для наупліусів *A. salina* (експозиція 72 год.) та партеногенетичних самок *D. magna* (експозиція 96 год.)

Тест-об'єкт	Токсикометричні показники, мг/л		
	LC ₀	LC ₅₀	LC ₁₀₀
Наупліуси <i>A. salina</i>	0,2	1,2	4,5
Партеногенетичні самки <i>D. magna</i>	0,5	0,8	2,0

Таким чином, медіанна летальна концентрація LC₅₀ хлоритів у коротко-циклічних гідробіонтів *A. salina* та *D. magna* становить 1,2 та 0,8 мг/л відповідно.

11.4 Дослідження токсичності хлоратів для коротко-циклічних планктонних гідробіонтів *Daphnia magna* Straus та *Nitocra spinipes* Boeck [57 - 59].

У табл. 11.4 наведено результуючі токсикометричні показники розчинів хлорату для тест-об'єктів. Розрахунки проводили для рівня значимості 0,05. Стандартна помилка для LC₅₀ становила 1,4.

Таблиця 11.4

Токсикометричні показники хлорату

Тест-об'єкт	Експозиція, година	Токсикометричні показники, мг/л					
		LC ₀	LC ₁₀	LC ₁₆	LC ₅₀	LC ₈₄	LC ₁₀₀
<i>D. magna</i>	96	240	300	350	560	770	880
<i>N. spinipes</i>	48	250	300	370	590	820	930

Токсичність розчину хлорату визначали за критерієм величини максимального розведення, у якому реєструється гострий токсичний ефект. Великою, зворотною даному розведенню, є бал інтегральної токсичності (БТі), величина якого, розрахована методом пробіт – аналізу, для *D. magna* становить 0,53. Отримане значення можна порівняти з величиною LC₅₀, що дорівнює 0,56 г/л.

Судячи з отриманих даних, LC₅₀ для *D. magna* і *N. spinipes* відрізнялися незначно. Встановлено статистично достовірні відмінності між гостро-летальними значеннями та концентраціями, що не призводять до загибелі.

Сумарна плодючість самок *D. magna* була залежною від концентрації хлорату. Показники плодючості були близькими до контрольної групи самок у концентраціях 50 і 25 мг/л. Достовірне зниження плодючості зазначено у діапазоні 25 - 100 мг/л. Індивідуальна плодючість самок у концентрації 100 мг/л була вищою, ніж при 250 та 150 мг/л, що може свідчити про стимулюючий ефект. В

концентрації 100 мг/л відзначено найбільшу варіабельність у плодючості.

Результати хронічного експерименту показали, що концентрація 500 мг/л розчину хлорату має яскраво виражений токсичний ефект для *D. magna*. Максимальну концентрацію хлорату для хронічного досліду було вибрано 250 мг/л. У діапазоні концентрацій 250 - 100 мг/л відзначено хронічну токсичність, що виражалося у достовірному зниженні плодючості в перерахунку на одну самку порівняно з контролем, затримкою тривалості статевого дозрівання та ембріонального розвитку.

Таким чином, гостра токсичність хлорату (LC_{50}) для двох видів короткоциклічних гідробіонтів *D. magna* і *N. spinipes* практично ідентична і становить 560 і 590 мг/л відповідно; хлорат у концентрації 100 - 250 мг/л має достовірний ($P < 0,05$) токсичний вплив на репродуктивні параметри *D. magna* в хронічному експерименті.

Література

1. Avchinnikov A. V. *Gigienicheskaya otsenka sovremennykh sposobov obezzarazhivaniya pit'evoy vody* / A. V. Avchinnikov // *Gigiena i sanitariya*. – 2001. No. 2. – P. 11–20. (*Hygienic Assessment of Modern Methods of Drinking Water Disinfection*)
2. Avchinnikov A. V., Zhuk E. G., Rakhmanin Yu. A. et al. *Metodika kompleksnoy gigienicheskoy otsenki kombinirovannykh fiziko-khimicheskikh sposobov obezzarazhivaniya vody* // Proc. IV Int. Congr. *Water: Ecology and Technology (ECWATECH-2000)*. – Moscow: Sibiko Int., 2000. – P. 735–736. (*Methodology of Integrated Hygienic Assessment of Combined Physico-Chemical Water Disinfection Methods*)

3. Korzhenyak I. G., Romashin O. P., Kharitonov V. N. et al. *Ekologicheskie aspekty ispol'zovaniya khloro i dioksida khloro pri podgotovke pit'evoy vody i ochistke stochnykh vod // Khimicheskaya promyshlennost'*. – 1997. – No. 9. – P. 623–627. (*Ecological Aspects of Using Chlorine and Chlorine Dioxide in Drinking Water Preparation and Wastewater Treatment*)
4. Versteegh, J. F. M., Hrubec, J., & Cleven, R. M. (1998). Chlorite and chlorate in drinking water: DBFs or environmental pollutants? In *Ann. Conf. Proc. AWWA, Water Quality* (pp. 231–249). San Antonio, TX.
5. Simpson, G. D., Miller, R. F., Laxton, G. D., et al. (2000). Chlorine dioxide: The “ideal” biocide? Part II. *Spec. Chem.*, 20(10), 400–402.
6. Wilde, E. W., Soracco, R. J., Mayack, L. A., et al. (1983). Comparison of chlorine and chlorine dioxide toxicity to fathead minnows and bluntrice. *Water Research*, 17(10), 1327–1331. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(83\)90007-6](https://doi.org/10.1016/0043-1354(83)90007-6)
7. Sprague, J. B. (1970). Measurement of pollutant toxicity to fish—II. Utilizing and applying bioassay results. *Water Research*, 4, 3–32. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(70\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0043-1354(70)90003-6)
8. Seegert, G. L., & Brooks, A. S. (1978). The effects of intermittent chlorination on coho salmon, alewife, spottail shiner, and rainbow smelt. *Transactions of the American Fisheries Society*, 107, 346–353. [https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1978\)107<346:TEOICO>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1978)107<346:TEOICO>2.0.CO;2)
9. Hall, L. W., Burton, D. T., & Liden, L. H. (1981). An interpretive literature analysis evaluating the effects of power plant chlorination on freshwater organisms.

- Critical Reviews in Toxicology*, 9, 1–20.
<https://doi.org/10.3109/10408448109022485>
10. Mattice, J. S., Tsai, S. C., & Burch, M. B. (1981). Comparative toxicity of hypochlorous acid and hypochlorite ions to mosquito fish. *Transactions of the American Fisheries Society*, 110, 519–525.
[https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1981\)110<519:CTOHCA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1981)110<519:CTOHCA>2.0.CO;2)
 11. Sussman, S., & Ward, W. J. (1977). Microbiological control with chlorine dioxide helps save energy. *Materials Performance*, 16, 24–28.
 12. Freymark, S. (1979). How to control bioslime in condenser cooling system water. *Electrical Light & Power*, 57, 33–34.
 13. Yonkos, L. T., Fisher, D. J., Wright, D. A., et al. (2000). Pathology of fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to chlorine dioxide and chlorite. *Marine Environmental Research*, 50(1–5), 267–271.
[https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(00\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(00)00069-8)
 14. Coakley, J., Hodson, P. V., van Heiningen, A., et al. (2001). MFO induction in fish by filtrates from chlorine dioxide bleaching of wood pulp. *Water Research*, 35(4), 921–928.
[https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00314-7](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00314-7)
 15. Hose, J. E., Fiore, D. D., Parker, H. S., et al. (1989). Toxicity of chlorine dioxide to early life stages of marine organisms. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 42(3), 315–319.
<https://doi.org/10.1007/BF01706138>
 16. Matisoff, G., Brooks, C. L., & Bourland, B. I. (1998). Toxicity of chlorine dioxide to adult zebra mussels. *Journal AWWA*, 8, 93–106.
 17. Petrenko N. F. *K obosnovaniyu primeneniya dioksida khloro v sistemakh vodosnabzheniya i vodootvedeniya*

- ob"ektiv transporta // Proc. Int. Sci.-Pract. Conf. of CIS States State Sanitary and Epidemiological Surveillance in Transport. – 2002. – P. 243–247. (Justification of Chlorine Dioxide Application in Water Supply and Sewerage Systems of Transport Facilities)*
18. Petrenko N. F., Mokienko A. V. *K obosnovaniyu primeneniya dioksida khloro dlya obezzarzhivaniya bytovykh stochnykh vod // Dovkillia ta zdorovia. – 2004. – No. 1. – P. 14–17. (Justification of Chlorine Dioxide Use for Domestic Wastewater Disinfection)*
19. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Sozinova E. K. et al. *Dioksid khloro kak sredstvo obezzarzhivaniya stochnykh vod (obzor literatury i sobstvennykh issledovaniy) // Gigiena naseleennykh mest. – 2007. – Vol. 50. – P. 60–65. (Chlorine Dioxide as a Means of Wastewater Disinfection: Literature Review and Own Research)*
20. *Hihienichni normatyvy yakosti vody vodnykh ob"iektiv dlia zadovolennia pytnykh, hospodars'ko-pobutovykh ta inshykh potreb naseleattia. Approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 721, May 2, 2022; registered May 16, 2022 No. 524/37860. (Hygienic Standards for Water Quality of Water Bodies for Drinking, Domestic and Other Needs of the Population)*
21. Fisher, D. J., Burton, D. T., Yonkos, L. T., et al. (2003). Derivation of acute ecological risk criteria for chlorite in freshwater ecosystems. *Water Research*, 37(18), 4359–4368. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(03\)00343-2](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00343-2)
22. Fisher, D. J., & Burton, D. T. (1993). The acute effects of continuous and intermittent application of chlorine dioxide and chlorite on *Daphnia magna*, *Pimephales*

- promelas* and *Oncorhynchus mykiss*. WREC-93-04, University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
23. Burton, D. T. (1995). Acute toxicity of continuous, intermittent exposures of chlorite to freshwater invertebrates and fish. WREC-95-04, University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
 24. Fisher, D. J., & Burton, D. T. (1995). Determination of acute water quality criteria for continuous and intermittent exposure of chlorite for freshwater organisms. WREC-95-03, University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
 25. Stephan, C. E., Mount, D. I., Hansen, D. J., et al. (1985). *Guidelines for deriving numerical national water quality criteria for the protection of aquatic organisms and their uses* (PB85-227049). National Technical Information Service, Springfield, VA.
 26. Erickson, R. J., & Stephan, C. E. (1988). *Calculation of the final acute value for water quality criteria for aquatic organisms* (PB88-214994). National Technical Information Service, Springfield, VA.
 27. U.S. Environmental Protection Agency. (1985). *Ambient water quality for chlorine, 1984* (EPA 440/5-84-030). Office of Regulations and Standards, Washington, DC.
 28. U.S. Environmental Protection Agency. (1998). *Guidelines for ecological risk assessment* (EPA/630/R-95/002F). Risk Assessment Forum, Washington, DC.
 29. Giddings, J., Hall, L. W., Solomon, K., et al. (1997). *An ecological risk assessment of diazinon in the Sacramento and San Joaquin River Basins* (Technical Report 11/97). Novartis Crop Protection, Inc.,

- Environmental and Public Affairs Department, Greensboro, NC.
30. Fisher, D. J., Burton, D. T., Yonkos, L. T., et al. (1999). The relative acute toxicity of continuous and intermittent exposures of chlorine and bromine to aquatic organisms in the presence and absence of ammonia. *Water Research*, 33, 760–768. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(98\)00305-8](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(98)00305-8)
 31. Harrington, R. M., Gates, D., & Romano, R. R. (1989). *A review of the uses, chemistry and health effects of chlorine dioxide and the chlorite ion* (Final Report). American Chemical Council, Washington, DC.
 32. Burton, D. T., & Fisher, D. J. (1994). *The decay of chlorine dioxide in Indian River water taken from Florida Power and Light's Cape Canaveral plant* (WREC-94-02). University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
 33. Newman, M. C., Ownby, D. R., Mezin, L. C. A., et al. (2002). Species sensitivity distributions in ecological risk assessment: Distributional assumptions, alternative bootstrap techniques, and estimation of adequate number of species. In L. Posthuma, G. W. Suter, & T. P. Traas (Eds.), *Species sensitivity distributions in ecotoxicology* (pp. 119–132). Lewis Publishers, Boca Raton, FL.
 34. Svecevicus, G., Syvokiene, J., Stasiūnaite, P., et al. (2005). Acute and chronic toxicity of chlorine dioxide (ClO_2) and chlorite (ClO_2^-) to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science and Pollution Research International*, 12, 302–305. <https://doi.org/10.1065/espr2005.06.265>
 35. *Rukovodstvo po kontrolyu kachestva pit'evoy vody*. 2nd ed., Vol. 1. Recommendations. – Geneva: WHO, 1994.

- 258 p.
- (*Guidelines for Drinking Water Quality Control*)
36. Hebert, A., Forestier, D., Lenés, D., et al. (2010). Innovative method for prioritizing emerging disinfection by-products (DBPs) in drinking water on the basis of their potential impact on public health. *Water Research*, 44(10), 3147–3165. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.03.037>
 37. World Health Organization. (2022). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>
 38. Siddiqui, M. S. (1996). Chlorine-ozone interactions: Formation of chlorate. *Water Research*, 30(9), 2160–2170. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(96\)00072-6](https://doi.org/10.1016/0043-1354(96)00072-6)
 39. Asami, M., Kosaka, K., & Kunikane, S. (2009). Bromate, chlorate, chlorite and perchlorate in sodium hypochlorite solution used in water supply. *Journal of Water Supply: Research and Technology – AQUA*, 58(2), 107–115. <https://doi.org/10.2166/aqua.2009.002>
 40. World Health Organization. (2003). *Chlorite and chlorate in drinking-water: Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality* (WHO/SDE/WSH/03.04/86). Geneva: WHO.
 41. Mokienko A. V. *Dioksyd khloru. Tom 1. Khimiya. Monografiya.* – 2025. – 611 p. (*Chlorine Dioxide. Vol. 1. Chemistry. Monograph*)
 42. Zanetti, M., Godio, A., Gilardi, F., et al. (2008). Chlorine dioxide by-products predictive models for drinking water oxidation treatment. *Water Science & Technology: Water Supply*, 8(3), 331–338. <https://doi.org/10.2166/ws.2008.022>

43. *Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl "Hihiienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoï dlia spozhyvannia liudynoiu"* 2.2.4-171–10. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 400, May 12, 2010. (On Approval of State Sanitary Norms and Rules "Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption") URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>
44. Van Wigg, D. J., & Hutchinson, T. H. (1995). The ecotoxicity of chlorate to aquatic organisms: A critical review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 32, 244–253. <https://doi.org/10.1006/eesa.1995.1045>
45. Malmqvist, A., Welander, T., & Gunnarsson, L. (1991). Anaerobic growth of microorganisms with chlorate as an electron acceptor. *Applied and Environmental Microbiology*, 57(8), 2229–2232. <https://doi.org/10.1128/aem.57.8.2229-2232.1991>
46. Kalugina-Gutnik A. A. *Fitobentos Chernogo morya.* – Kyiv: Naukova Dumka, 1975. – 246 p. (*Phytobenthos of the Black Sea*)
47. Brahinskyi L. P. *Teoretychni peredumovy (zahalni kontseptsii toksykologichnoi hidroekolohii) // Hydroecological Toxicometry and Bioindication of Pollution.* – Lviv: Svit, 1995. – P. 7–39. (*Theoretical Background: General Concepts of Toxicological Hydroecology*)
48. Filenko O. F., Mikheeva I. V. *Osnovy vodnoy toksikologii.* – Moscow: Kolos, 2007. – 144 p. (*Fundamentals of Aquatic Toxicology*)
49. Lakin G. F. *Biometriya.* – Moscow, 1990. – 187 p. (*Biometrics*)
50. Minicheva G. G. *Makrofitobentos: Parametry poverkhnosti makrofitov // Northwestern Black Sea:*

- Biology and Ecology*. – Kyiv: Naukova Dumka, 2006. – P. 214–223.
(*Macrophytobenthos: Surface Parameters of Macrophytes*)
51. *Water Quality. Determination of Acute Lethal Toxicity on Marine Crustaceans (Crustacea)* (ISO 14669:1999, MOD): DSTU 4168:2003. – Kyiv, 2004. – 20 p.
 52. *Water Quality. Determination of Acute Lethal Toxicity on Daphnia magna Straus and Ceriodaphnia affinis Lilljeborg* (ISO 6341:1996, MOD): DSTU 4173:2003. – Kyiv, 2004. – 18 p.
 53. Romanenko V. D. (Ed.). *Metody hidroekolohichnykh doslidzhen' poverkhnevyykh vod*. – Kyiv: Logos, 2006. – 408 p.
(*Methods of Hydroecological Research of Surface Waters*)
 54. DSTU 4174-2003. *Water Quality. Determination of Sublethal and Chronic Toxicity of Chemicals and Water on Daphnia magna and Ceriodaphnia affinis* (ISO 1076:2000, MOD).
 55. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Minicheva G. G. et al. *Ekologo-gigienicheskaya otsenka vliyaniya khloritov kak proizvodnykh dioksida khloru pri obezzarazhivani stochnykh vod na bentosnuyu vodorosli Ulva rigida // Zahal'na patolohiya ta patolohichna fiziolohiya*. – 2007. – Vol. 2, No. 4. – P. 38–43.
(*Ecological-Hygienic Assessment of Chlorite Impact on Benthic Algae Ulva rigida during Wastewater Disinfection*)
 56. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Minicheva G. G. et al. *Ekologo-gigienicheskaya otsenka vliyaniya khloritov... na morskiye i presnovodnyye gidrobionty // Visnyk morskoyi medytsyny*. – 2008. – No. 2 (40). – P. 46–50.

- (*Ecological-Hygienic Assessment of Chlorite Effects on Marine and Freshwater Hydrobionts*)
57. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Minicheva G. G. et al. *Ekologo-gigienicheskaya otsenka effektivnosti obezzarazhivaniya gorodskikh stochnykh vod dioksidom khlora* // Proc. Int. Conf. *Ecological Problems of the Black Sea*. – Odesa, 2010. – P. 128–130. (*Assessment of Chlorine Dioxide Disinfection Efficiency and Its By-Products Impact*)
 58. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Dyatlov S. E. *Ekologicheskaya otsenka vliyaniya khlorata kak pobochnogo produkta...* // *Aktual'ni problemy transportnoyi medytsyny*. – 2011. – No. 2 (24). – P. 43–49. (*Ecological Assessment of Chlorate Impact as a By-Product of Chlorine Dioxide Disinfection*)
 59. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Dyatlov S. E. *Toksikologo-gigienicheskaya i ekologicheskaya otsenka khlorata kak pobochnogo produkta...* // *Gigiena naseleennykh mest*. – 2010. – Vol. 56. – P. 77–88. (*Toxicological, Hygienic and Ecological Assessment of Chlorate as a Disinfection By-Product*)
 60. Mokienko A. V., Petrenko N. F. *Dioksid khlora kak sredstvo obespecheniya epidemicheskoy i ekologicheskoy bezopasnosti vodosnabzheniya Ukrainy* // Proc. Int. Water Forum *AQUA UKRAINE–2007*. – Kyiv, 2007. – P. 99–100. (*Chlorine Dioxide as a Tool for Epidemic and Environmental Safety of Water Supply in Ukraine*)
 61. Mokienko A. V. *Ekologo-gigienicheskoe obosnovanie bezopasnosti vody, obezzarazhennoy dioksidom khlora* // Proc. Int. Water Forum *AQUA UKRAINE–2008*. – Kyiv, 2008. – P. 216–217.

(Ecological-Hygienic Justification of Safety of Chlorine Dioxide–Disinfected Water)

62. Mokienko A. V., Minicheva G. G., Dyatlov S. E. et al. *Ekologo-gigienicheskaya otsenka vliyaniya khloritov... na gidrobionty // Vestnik Rossiyskoy VoЕННО-Meditsinskoy Akademii.* – 2008. – No. 3 (23), Suppl. 2. – P. 440.

(Ecological-Hygienic Assessment of Chlorite Impact on Various Hydrobiont Life Forms)

ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнення даних літератури за токсикологічними ефектами діоксиду хлору та його похідних (хлоритів та хлоратів) у розділах 1, 8-11 схематично виглядає таким чином.

1. Результати хронічних експериментів на лабораторних тваринах [1] показали, що діоксид хлору, навіть у великих концентраціях - 0,5 та 5 мг/кг (або 10 та 100 мг/л) не має вираженої токсичної резорбтивної дії на організм. Пізніші дані про вплив діоксиду хлору на систему гемопоезу суперечливі та суттєво відрізняються у різних авторів. Так, за даними Daniel F.V. із співавт. (1990) [2], LOAEL (мінімальний рівень спостережуваного негативного впливу) становить 25 мг/л (1,9 мг/кг/день), J. P. Bergz із співавт. (1982) [3] стверджують, що NOAEL (відсутність негативного впливу, що спостерігається) як більш жорсткий норматив знаходиться на рівні 30 мг/л (3,5 мг/кг/день), а G.S. Moore, E.J. Calabrese (1980) [4] констатують, що у мишей, які отримували питну воду з діоксидом хлору в дозі 11,7 мг/кг/день (тобто близько 100 мг/л) протягом 30 днів, взагалі були відсутні зрушення в гематологічних параметрах.

2. Встановлено (R.M. Harrington зі співавт., 1986) [5], що діоксид хлору у споживаній воді ініціює зниження вмісту тироксину в організмі лабораторних тварин (LOAEL 10 мг/кг/день та NOAEL 3 мг/кг/день). Проте існують певні труднощі в інтерпретації таких даних. Наприклад, у дослідженні на щурах (J. Orme з співавт., 1985) [6], незважаючи на незначне зниження вмісту тироксину, відмічено зростання вмісту трийодтироніну. Це вказує на те, що констатоване зниження рівня тироксину, ймовірно, не має суттєвого фізіологічного та токсикологічного значення. З огляду на те, що в

аналогічних дослідженнях [3, 4] не визначали рівні трийодтироніну, це ускладнює справжню оцінку зниження вмісту тироксину.

3. Проведений раніше аналіз даних літератури щодо оцінки токсикологічної значущості хлоритів [7, 8] дозволяє констатувати наступне. Існуючі дані гострих, підгострих і хронічних експериментів на лабораторних тваринах (миші, щури, мавпи тощо) свідчать про певні зрушення в стані здоров'я тварин (гемоліз, метгемоглобінемія) при споживанні питної води, що містить хлорити в концентраціях, які реально в практиці водопідготовки не зустрічаються (10, 50, 100 і навіть 5000 мг/л). При цьому NOAEL хлориту натрію за даними різних авторів коливається від 10 мг/л (W.P. Heffernan з співавт., 1979) [9] до 300 мг/л (N. Drouot, 1999) [10]. Істотна різниця в нормативах хлориту для різних країн (від 0,2 мг/л в Україні, Німеччині до 1 мг/л у США) свідчить про відсутність уніфікованого методологічного підходу щодо оцінки ризику цієї сполуки. Враховуючи це, думка D. Liriak, N. Drouot (2000) [11] про те, що вміст хлориту на рівні 1,5-1,7 мг/л в питній воді є досить безпечним для здоров'я людини, заслуговує на увагу.

4. Слід констатувати відсутність самостійних досліджень впливу діоксиду хлору та хлориту на біохімічні константи сироватки крові та рівні активності ферментів, зокрема, що містять сульфгідрильні групи. На наш погляд, ці показники є більш інформативними, ніж традиційні (число еритроцитів, рівень гемоглобіну), як тест - реакції на можливу окислювальну деструкцію під впливом діоксиду хлору і хлориту.

5. Для хлорату, як найменш активного побічного продукту діоксиду хлору, раніше існувала така думка експертів ВООЗ (1994): «Наявні дані про дію хлорату на людину та експериментальних тварин вважаються

недостатніми для встановлення рекомендованої величини» [12]. Однак, результати останніх досліджень, відображені в роботах [13, 14] і, особливо, керівництві [15], зумовили необхідність докорінного перегляду такого судження і рекомендована величина в даний час становить 0,7 мг/л, що відбулося в останніх керівництвах ВООЗ [16-19]. Згідно з нормативним документом України [20] хлорат у воді із систем централізованого господарсько-питного водопостачання не нормується.

6. На думку вже цитованих D. Lipiak, N. Drouot (2000) [11] рекомендується, щоб сума відносин кожного показника до його рекомендованої величини (GV) не перевищувала 1, тобто: $\text{Хлорит}/\text{GV} + \text{Хлорат}/\text{GV} \leq 1$, де GV - рекомендована величина. Якщо повернутися до думки даних авторів про гіпотетично безпечний норматив хлориту (1,5-1,7 мг/л), а також врахувати, що при знезараженні води діоксидом хлору в діапазоні рН 6-9 хлорати становлять не більше 1% від введенного діоксиду хлору [21]. рекомендована величина, за нашими даними, становитиме: $0,2/1,5 + 0,002/0,7 = 0,137$ мг/л.

7. Мутагенність та генотоксичність діоксиду хлору, хлориту та хлорату досі вивчається. Дані літератури (B.W. Lykins з співавт., 1986 [22]; J.R. Meier з співавт., 1985 [23]; Н.Ф. Петренко зі співавт., 2003, 2006 [24-28]) свідчать про необхідність проведення таких досліджень як при впровадженні схеми водопостачання, так і з погляду порівняльного моніторингу генотоксичності води, знезараженої діоксидом хлору, хлором, озоном. Це тим більше актуально, що дослідження генотоксичності ClO_2 показали і позитивні, і негативні результати: у деяких дослідженнях оброблена вода із ClO_2 і ClO_2^- має очевидну мутагенну активність; в інших не виявлено пошкодження у тестах *in vivo* та *in vitro* [29-33]. Пізніше встановлено, що ClO_2 , розчинений у дистильованій воді, має виразну

генотоксичність у двох тестах на рослинах при концентраціях, подібних до типово існуючих у воді з крана [34]. Така суперечливість узгоджується з нашими даними щодо вивчення токсичності та мутагенної активності зразків води до та після обробки діоксидом хлору в процесі впровадження даної технології у конкретні технологічні схеми водопідготовки [7, 24-28]: у більшості випадків, за винятком проби № 4 після передокислення води з Кременчуцького водосховища та проби № 6 водопровідної води м. Кременчук після знезараження діоксидом хлору, при використанні цього дезінфектанта на етапах водопідготовки спостерігалось зниження токсичності та мутагенності води. Це ще раз наголошує на необхідності ретельного аналізу води з метою пошуку гіпотетичних ксенобіотиків у поєднанні з експрес-токсикологічною оцінкою іншими сучасними методами.

8. Клінічна оцінка діоксиду хлору, хлориту та хлорату на волонтерах обмежена чотирма роботами J. R. Lubbers із співавт. (1982, 1984) [35-38]. Результати свідчать про відсутність відхилень у стані здоров'я піддослідних, у тому числі осіб з явищами генетично детермінованого дефіциту специфічного ензиму глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, який проявляється, зокрема, високою чутливістю до впливу навантажень окислювачами та ідентифікується за змінами гематологічних параметрів. Автори висловлюють необхідність проведення більш тривалих досліджень, у тому числі на особах із підвищеною чутливістю до дії оксидантів (жінки, діти, новонароджені).

9. Епідеміологічні (з точки зору оцінки соматичних параметрів) дослідження представлені чотирма роботами і тільки одна з них (G.E. Michael з співавт., 1981) [39] може розглядатися як така, що містить репрезентативні дані. Висновок цього дослідження, заснованого на результатах

численних гематологічних та серологічних тестів, полягає у відсутності взаємозв'язку між споживанням води, знезараженої діоксидом хлору, та несприятливим впливом на здоров'я населення.

Обговорюючи результати досліджень з токсикологічних ефектів ДОХ, хлориту і хлорату (розділ 1), автори огляду [43] відзначають, як одну з основних перешкод впровадження ДОХ для знезараження питної води, ймовірний токсичний вплив на епітелій шлунково-кишкового тракту та репродуктивну функцію у *дуже низьких дозах* (виділено автором) (10 та 100 мг/л). В основі такого висновку знаходяться результати, отримані в роботі [44], де встановлено, що споживання щурами питної води з вмістом 10 і 100 мг/л ДОХ і хлориту протягом трьох тижнів інгібувало включення ³H-тимідину в ядра яєчок і тонкої кишки та стимулювало це явище в печінці.

Якщо відштовхуватися від такої точки зору, то отримані нами результати свідчать про ефект малих доз ДОХ у концентрації 1,35 мг/л, суть якого зводиться до відсутності гістопатологічних змін у кишечнику піддослідних тварин та стимуляції сперматогенезу (розділ 8).

Обговорюючи отримані дані з урахуванням відомостей про нормування хлоритів та хлоратів у питній воді за даними різних джерел, можна зробити наступний висновок.

Констатовано (розділ 8), що ДОХ, хлорити та хлорати у концентраціях 1,35; 1,35; 1,67 мг/л не надають негативного впливу на організм щурів при тривалому застосуванні (100 днів), що проявляється у відсутності достовірних змін показників крові, ПГЕ, ПОЛ.

Порівнюючи отримані результати (розділ 8) з даними про збільшення активності каталази еритроцитів крові у щурів, які споживали воду з концентрацією ДОХ

100 мг/л, і у мишей - 10 і 100 мг/л, а також тенденції до падіння осмотичної резистентності еритроцитів у мавп після дії ДОХ в концентрації 1-10 мг/л протягом дев'яти місяців [3], можна зробити висновок, що вивчена концентрація ДОХ була або значно нижчою (у 8-80 разів) (для впливу на активність каталази еритроцитів), або перебувала на рівні мінімальних концентрацій (при оцінці тенденції до падіння осмотичної резистентності при тривалому впливі).

Встановлена недостовірність або ідентичність досліджених параметрів порівняно з контролем у першому потомстві самок щурів, що споживали воду з тим же ранжуванням питного режиму, а також відсутність значних змін за результатами гістологічних, гістохімічних та цитохімічних досліджень дозволяє побічно судити про відсутність ембріотоксичного та тератогенного ефектів ДОХ, хлоритів і хлоратів у вивчених концентраціях.

Разом з тим, нами показано наявність певних структурно-функціональних змін внутрішніх органів дорослих піддослідних тварин порівняно з контролем, які полягають у збільшенні щільності розподілу сперматогоніїв та сперматоцитів 1 та 2 порядку у ячках (ДОХ); посилення активності NO-S у клітинах селезінки у всіх піддослідних групах; діapedезі еритроцитів у тканинах печінки та кишечника (хлорати). Це наголошує на необхідності продовження досліджень з токсикологічної оцінки діоксиду хлору та його похідних. Насамперед, у контексті перегляду існуючих ГДК хлоритів у питній воді (0,2 мг/л) [20] та встановлення ГДК хлоратів.

Слід зазначити, що вивчена концентрація хлоритів майже у 2 рази перевищувала рівень, рекомендований ВООЗ та майже у 7 разів – вітчизняний норматив. Разом з тим слід врахувати, що при концентрації ДОХ 1,35 мг/л кількість хлоритів, що утворюються, становитиме

максимально 70 % від введеного вихідного реагенту [45], тобто 0,945 мг/л, що дещо нижче за норматив ЕРА (1,0 мг/л) [46], перевищує рівень, рекомендований ВООЗ (0,7 мг/л) [16-19] і значно нижче встановленого нешкідливого рівня 1,7 мг/л [11]. Враховуючи, що залишкова концентрація хлоратів не перевищує 1 % від введеного ДОХ [45], можна судити про нешкідливість діоксиду хлору при знезараженні води в концентраціях, що не перевищують 1,35 мг/л.

Якщо врахувати, що ця концентрація знаходиться в межах діапазону 1,0-1,5 мг/л встановлених нами ефективних біоцидних концентрацій ДОХ стосовно пріоритетних вірусних контамінантів питної води, включаючи вірус пташиного грипу; мультирезистентним штамам *P. aeruginosa*, *S. aureus*, грибів роду *Candida*, що згідно з даними літератури рівень ДОХ 1,3 мг/л викликає інактивацію ооцист криптоспоридій [47], можна зробити висновок про поєднаність двох ефектів – епідемічної безпеки та хімічної нешкідливості.

В обговоренні отриманих токсикологічних результатів ми приділили увагу характеристиці встановленого нами ефекту гормезису (розділ 10), який пояснює стимуляцію сперматогенезу у щурів під впливом вивченої концентрації та посилення активності NO-S у клітинах селезінки у всіх піддослідних групах. Реалізація цього явища в експерименті виявилася в деякому перевищенні плодючості групи самців і самок, що споживали воду з ДОХ, в порівнянні з контрольною та іншими дослідними групами.

Що стосується діоксиду хлору як перспективного засобу знезараження води, та його похідних (хлоритів і хлоратів), як це видно з вищенаведених даних, гормезис слід розглядати як ту ланку прийнятності ризику, якого бракувало у всіх попередніх токсикологічних

дослідженнях цього дезінфектанта [розділи 1-5]. Якщо діоксид хлору в дозах, що надають бактерицидну та віруліцидну дію [47], стимулює певні морфофункціональні параметри лабораторних тварин (з очевидною можливістю екстраполяції на людину), чи правомірно говорити про обмеження його використання, тим більше повторювати нормування його похідних хлоритів використовуючи застарілі дані колись загальновідомого Переліку 1983 [48], а не рекомендації ВООЗ (0,7 мг/л) [16-19]. Слід зазначити, що в основу радянських нормативів покладено роботу [49] (1980) з обґрунтування гранично допустимої концентрації *хлориту натрію у воді водойм* (виділено автором).

Обговорюючи токсикологічну значимість діоксиду хлору та його похідних, слід повернутися до хрестоматійної вітчизняної роботи С. А. Фрідлянда та Г. З. Кагана (1971) [1], яку можна було б вважати застарілою та не надати їй істотного значення. Якби не одне але. Ці автори встановили, що в середньому в ротовій порожнині зв'язується *не більше* (виділено нами) 30% початкової концентрації діоксиду хлору у воді, а в шлунку (без урахування гіпотетичного вмісту, оскільки експерименти проводилися зі шлунковим соком) за перші 5 хв. зв'язувалося до 93% введеної дози, а після 30 хвилин при випробуваних концентраціях (10 і 100 мг/л) залишалися сліди цієї сполуки, що знаходяться на межі аналітичного нуля. Парадокс у тому, що всі численні дослідження, які цитуються та аналізуються у цій книзі, не враховували цей надзвичайно простий і загальновідомий факт. За винятком спостережень Abdel-Rahman, Couri & Bull [5] і Abdel-Rahman, Couri & Jones [20] (цитуються у розділі 3), які прийшли до висновку, що коли хлорит і хлорат потрапляють в організм, вони швидко розкладаються в організмі до хлориду і, отже, не вважаються токсикологічними проблемами внаслідок хронічного

впливу при споживанні питної води.

Звідси напрашується цілком очевидний висновок, що більш поглиблені токсикологічні дослідження слід проводити після того, коли стане ясно, по-перше, які продукти окислення виникли в результаті реакцій діоксиду хлору в перші хвилини перорального надходження в організм, тобто в шлунку, який у лабораторних щурів, як найбільш поширених тестових токсикологічних моделей, завжди містить залишки їжі; по-друге, з'ясування питання, що власне виявлялося у крові та органі – мішені після перебування діоксиду хлору у травному тракті від ротової порожнини до кишечника. Якщо слідувати такій логіці, то, принаймні, дози діоксиду хлору 10 і 100 мг/л, які найбільш часто зустрічаються в експериментальних роботах та у будь-якому випадку агравують реальні умови незараження будь-якої води (включаючи стічні), його токсикологічна значимість мінімальна, а всі виявлені токсичні ефекти потребують додаткових досліджень.

Проблема токсичності діоксиду хлору, хлориту та хлорату в питній воді значно перебільшена ще й тому, що в цьому випадку не враховуються буферні властивості системи антиоксидантного захисту організму (АОЗ), механізми якої схематично виглядають так [50]:

- антиоксидантні ферменти;
- низькомолекулярні антиоксиданти, що синтезуються в організмі;
- природні антиоксиданти, які надходять до організму з їжею;
- специфічні білки та пептиди, що зв'язують іони перехідних металів, які каталізують реакції вільнорадикального окислення.

Буферні властивості системи АОЗ дозволяють інакше поглянути на таке принципово важливе питання, пов'язане з характеристикою ризику здоров'ю, як

співвідношення понять „безпека та „прийнятність”. Теоретично будь-яка дія, що відрізняється від нуля, може призвести до підвищення ймовірності порушень стану здоров'я.

У зв'язку з цим виникає необхідність введення в гігієні навколишнього середовища давно існуючого в радіаційній гігієні поняття про прийнятний ризик - такий ризик, який не вимагає додаткових заходів щодо його зниження і незначний щодо ризиків, що існують у повсякденному житті або діяльності людей.

Екотоксикологічний фрагмент (розділ 11) розпочато з обґрунтування недоцільності екотоксикологічної оцінки діоксиду хлору, оскільки в знезараженій стічній воді він відсутній, та необхідності проведення таких досліджень для хлориту та хлорату, тим більше, що освітленість цієї проблемі в літературі вкрай недостатня. Тут слід визнати суттєві відмінності токсикологічної значущості хлориту та хлорату для гідробіонтів. У разі хлориту встановлено, що для виключення його токсичного впливу у водних екосистемах з інтенсивним розвитком бентосних водоростей - макрофітів концентрації хлоритів у знезаражених ДОХ вторинно-очищених стічних водах не повинні перевищувати 1,0 мг/л, а медіанна летальна концентрація LC_{50} для *A. salina* і *D. magna* становила 1,2 та 0,8 мг/л відповідно, що в середньому також складає 1,0 мг/л. Таким чином, отримані результати дозволяють судити про нешкідливість хлоритів, що утворюються при знезараженні ДОХ у дозах до 2 мг/л міських стічних вод по відношенню до водної біоти різного ступеня організації. Такий ризик буде тим мінімальнішим, якщо врахувати, що застосування ДОХ рекомендовано для знезараження стічних вод об'єктів підвищеного епідемічного ризику, стік яких на порядки менше сумарного стоку населених пунктів.

Обговорюючи отримані результати з погляду даних літератури, слід зазначити таке. У роботі Fisher із співавт. [51] показано, що побічні продукти хлорування, сформовані в присутності аміаку, так само токсичні, як і хлор безпосередньо. Як відомо, у воді діоксид хлору швидко відновлюється до хлориту [52]. Burton та Fisher [53] виявили, що діоксид хлору дуже швидко розпадається у воді естуарію. Близько 67 % початкової дози діоксиду хлору 0,34 мг/л розпадалися протягом 5 хвилин до зникнення в межах 30 хв. У попередніх дослідженнях Fisher та Burton [54] показано, що хлорит був головним продуктом розпаду діоксиду хлору в еквівалентних кількостях. У дослідженні [55] встановлено, що хлорит набагато менш токсичний, ніж хлор, для всіх сімейств, крім *Daphnidae*. Разом з тим, автори ставлять під сумнів екотоксикологічну значимість *Daphnidae* або видів будь-якого іншого дуже чутливого сімейства, оскільки, якщо розглядати ці гідробіонти як ланку трофічного ланцюга, інші джерела їжі для риб, перевірені в цьому дослідженні (сoperopods і ostracods), виявилися набагато менш чутливими, ніж *Daphnidae*.

Кореспондуючи результати досліджень токсичності хлоратів для коротко-циклічних планктонних гідробіонтів *Daphnia magna* Straus та *Nitocra spinipes* Boeck до даних літератури є необхідним відзначити наступне.

Насамперед, викликала деяке здивування більш ніж значно менша величина гігієнічного нормативу хлорату (0,7 мг/л) порівняно з екологічним LC₅₀ (560, 590 мг/л) для зоопланктону за нашими даними, що можна порівняти з цифрою 563 мг/л для фітопланктону за даними літератури. Ці дані кардинально відрізнялися від отриманих нами раніше в тій же лабораторії даних по хлоритах як попередників хлоратів: встановлена нами нешкідлива (за винятком деякого підвищення активності NO-синтази в

тканині селезінки) токсикологічна концентрація хлоритів на рівні 1,35 мг/л (розділ 8) при LC₅₀ для коротко- та довго-циклічних гідробіонтів – 1 мг/л (розділ 11).

Є думка [56], що констатація загальної закономірності токсичних впливів при відмінностях конкретних величин ГДК (високотоксичні для людини речовини токсичні і для тварин, і для рослин, і для гідробіонтів) не скасовує, а передбачає наступне: не може бути єдиної системи еколого-гігієнічних ГДК, оскільки біологічна основа екологічних та гігієнічних нормативів суттєво відрізняється; чутливість людини та гідробіонтів до багатьох хімічних речовин неоднакова; соціально-економічна роль екологічних та гігієнічних нормативів непорівнянна [57]. Це певною мірою пояснює, чому за посиланням на джерело літератури з нормування хлориту натрію автор виділив у *воді водою*, оскільки поширення цього нормативу на людину неправомірне і збіг цієї цифри з попереднім нормативом ВООЗ не більш ніж випадковість.

Порівняльна оцінка гігієнічних [48] та рибогосподарських [58] нормативів показала, що всього для 333 найменувань із загальної маси понад 2500 є гігієнічний і рибогосподарський нормативи. При цьому для 87 (26,1%) гігієнічні нормативи дорівнюють або нижче рибогосподарських. Якщо зосередити увагу на речовинах, нормованих у гігієні воді та для потреб рибного господарства за токсикологічною ознакою шкідливості, а їх всього 115, то і в цьому випадку частка речовин, для яких спостерігається аналогічна закономірність, складає 24,3 %. Загалом будь-яка відповідність гігієнічних та рибогосподарських нормативів практично відсутня, коефіцієнт кореляції між цими величинами як для загальної маси 333 речовин, так і для 115 речовин з токсикологічною ознакою шкідливості не перевищує 0,380.

Таким чином, об'єднання у застосовуваному в гігієнічних дослідженнях терміні «еколого-гігієнічний» екології та гігієни є скоріше формальним, ніж логічно обумовленим. Гігієнічні критерії шкідливості речовин виражаються у відповідних токсикометричних, санітарно-хімічних та органолептичних характеристиках, що дозволяють оцінити небезпеку забруднення для людини, і як головну величину – у гігієнічній ГДК речовини у воді. Екологічні критерії, повною мірою ще не розроблені, як правило включають токсикометричні параметри речовин для різних представників водної флори і фауни і є основою для розробки рибогосподарських ГДК, близьких за смисловим значенням до екологічних нормативів для води водних об'єктів.

Формально обидві системи нормативів поєднує спрямованість на охорону та запобігання забруднення поверхневих водних об'єктів, а саме – використання при розрахунках гранично допустимих скидів (ГДС). Тут допустимо створення узагальнених переліків, що включають одночасно нормативи всіх речовин, встановлені як для гігієнічних, так і для рибогосподарських цілей. Представникам санітарної служби при здійсненні запобіжного санітарного нагляду в галузі охорони водних об'єктів, зокрема за погодженням ГДС та інших водоохоронних заходів, щоб уникнути помилок, необхідно в першу чергу виходити з величин гігієнічних ГДК і допускати використання рибогосподарських нормативів лише в тих випадках, коли це не є небезпечним для здоров'я, тобто якщо рибогосподарські ГДК нижчі гігієнічних. У решті випадків системи мають самостійне значення, є взаємозамінними і мають діяти окремо.

Якщо врахувати результати проведених нами токсиколого-гігієнічних досліджень щодо експресії

утворення оксиду азоту в лімфоїдних елементах селезінки під впливом ДОХ, хлоритів і хлоратів і, в результаті, підвищення їх агресії, можна дійти висновку про можливий імуностимулюючий вплив ДОХ та його концентрації. Ймовірно, це наслідок ефекту гормезису, внаслідок якого клітини збільшують продукцію цитопротекторних та зміцнюючих білків, антиоксидантних ферментів та білкових носіїв (розділ 10). Це дозволяє припустити таке: ДОХ у вивченій концентрації можна розглядати не тільки як засіб, що мінімізує епідемічний ризик при споживанні питної води, але певною мірою як імуномодулятор, що, безумовно, вимагає проведення глибоких біохімічних та імунологічних досліджень.

Вищенаведений відредагований та доповнений фрагмент обговорення, представленого у другій книзі, присвяченій діоксиду хлору (2012) [59], узагальнював роздуми автора, у тому числі щодо токсикологічних проблем цього дезінфектанта, опубліковані свого часу у науково-практичних [60-63], наукових [64-67] журналах та доповідях конференцій [68-70]. Головною метою цих робіт було обґрунтування безпечності діоксиду хлору. За ці 20 років автор неодноразово стикався з протилежними точками зору. Зважаючи на досвід попередніх експериментальних та аналітичних досліджень, автор вважав за своє моральне право продовжити цю нелегку справу.

Перше, що впадає в око при більш-менш глибокому аналізі наведеного у цій книзі матеріалу, це узагальненість одного і того ж враження. Його можна було б назвати як симбіоз трьох не: невизначеності, невпевненості та незрозумілості.

Почнемо із найбільш простого - з органолептики. Поріг запаху для діоксиду хлору визначено у 0,40-0,45 мг/л.

При концентрації 1,0 мг/л це відчутний запах, при 2,0 мг/л досить різкий. Виникає цілком справедливе запитання, як в режимі вільного напування щури пили воду з концентраціями діоксиду хлору 10, 100 і більше мг/л?

Ось як це виглядало на практиці конкретного дослідження, яке постійно цитується у всіх токсикологічних узагальненнях по діоксиду хлору [71]. Ця робота особливо цікава, оскільки вона єдина у контексті експериментальної моделі – це мавпи.

«На етапах вищих концентрацій цього дослідження (100 та 200 мг/л) середня добова доза залишалася майже постійною на рівні приблизно 9 мг/кг/день. Це спостереження відображає сильну подразнюючу дію розчинів ClO_2 . Під час впливу 200 мг/л спостерігалася еритема та виразка слизової оболонки рота, слизові виділення з носа та уникнення тваринами вживання води. Протягом усього дослідження споживання води із ClO_2 зменшувалося зі збільшенням концентрації розчину. Наприклад, при 0 мг/л середнє споживання води становило приблизно 125 мл/кг/день з деякими сезонними коливаннями; при 100 мг/л споживання зменшилося приблизно до 95 мл/кг/день, що надалі зменшилося приблизно до 55 мл під час концентрації 200 мг/л. Фактично, *дослідження з високими дозами було припинено через тиждень* (виділено автором), оскільки деякі тварини демонстрували ознаки зневоднення та азотемії.

Найбільш вражаючий вплив ClO_2 був на щитовидну залозу. Приблизно у дозі 9 мг/кг/день ця хімічна речовина виявилася потужним інгібітором синтезу щитовидної залози. Аналіз даних споживання води при впливі *100 мг/л* (виділено автором) (то це ж «висока» доза, при якій дослідження припинили) показав, що пригнічення Т-4 у кожної тварини було статистично пов'язане зі споживанням води та дозою ClO_2 . Оскільки споживання

води тваринами було близьким до *нормального* (виділено автором) (насправді впало з 125 до 95 мг/кг/день і це теж сумнівно зважаючи на високу коцентрацію), ефект не можна пояснити зневодненням».

Ремарка-запитання на це може бути наступною: як мавпи взагалі пили воду із такою концентрацією діоксиду хлору (100 мг/л), якщо це у 50 разів більше різкого запаху?

Органолептика хлориту і хлорату наступна.

Хлорит натрію, ймовірно, має виразний солоний/металевий смак, помітний при відносно низьких концентраціях, хоча конкретні пороги хлориту в загальній літературі рідко згадуються. Слід очікувати, що його смак (часто описується як різкий, металевий або схожий на відбілювач) буде виявлятися в декількох мг/л.

Відсутність конкретних даних про поріг смаку для хлорату натрію, ймовірно, пов'язана з тим, що це хімічна речовина промислового застосування, а його присутність у питній воді зазвичай є ненавмисним побічним продуктом дезінфекції на дуже низьких, регульованих рівнях (наприклад, рекомендоване ВООЗ значення становить 0,7 мг/л), які зазвичай нижчі за естетичну чутливість. Насправді смак цієї сполуки солоно-гіркий і у високих концентраціях, які використовувалися у вищезгаданих роботах, питна вода викликала б однозначну відразу і споживання води неминуче падало б аж до його повного припинення.

Тому викликають закономірні сумніви пригнічування під впливом ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- *протягом 3 місяців споживання питної води* (виділено автором), включення ^3H -тимідину в ядра яєчок, тонкого кишечника, печінки та нирок щурів при концентраціях ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 10 і 100 мг/л, а також зниження маси тіла щурів у всіх дослідних групах після 10 та 11 місяців вживання. Тривала та висока концентрація метаболітів $^{36}\text{ClO}_2^-$ (10

мг/л) та $^{36}\text{ClO}_3^-$ (5 мг/л) у яєчках, на думку авторів, свідчить *про можливу фармакологічну дію в цьому місці* (виділено автором), але це не пояснюється [72]. Тим більше, що ці сполуки фармакологічними субстанціями не являються.

В іншій роботі [73] констатується наступне: хоча констатована авторами метгемоглобінемія є реальною небезпекою при великих болюсних дозах, вона видається малоюмовірною небезпекою при концентраціях ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- , які, *як можна очікувати, пов'язані з обробкою питної води* (виділено автором). Ремарка: причому тут очікування, якщо є чіткі та зрозумілі регламенти очищення та знезараження води діоксидом хлору, при яких, наприклад для води поверхневих вододжерел застосовують дози діоксиду хлору 2,0-2,5 мг/л річкової або іншої води.

В огляді [74], в якому автори представляють той же авторський колектив [72,73] порушується питання потенційного репродуктивного впливу ClO_2 та його побічних продуктів, *що мається на увазі, але не встановлено, через знижене включення ^3H -тимідину в ДНК яєчок* (виділено автором). Ремарка: то встановлено, чи ні. Той факт, що цей ефект спостерігався при *досить низьких (10 і 100 мг/л)* (виділено автором) дозах ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- , значно підвищує рівень занепокоєння. Ремарка: підвищує рівень занепокоєння, які, на думку авторів, високі дози цих сполук?

Підсумовуючи, автори [74] констатують: наразі існує мало переконливих доказів щодо заборони використання ClO_2 як дезінфікуючого засобу. *З іншого боку, існують розрізнені непрямі докази, які б радили обережно ставитися до його використання, як основного дезінфікуючого засобу, замість хлору* (виділено автором). Ремарка: ця сентенція взагалі незрозуміла.

Вищезазначене стає ще більш незрозумілим, якщо врахувати встановлене авторами згаданої роботи [71], що проковтнутий ClO_2 швидко відновлюється під дією кислого шлункового соку до неокислювальних сполук (ймовірно, Cl_2). Авторам вдалося відновити лише 8% від загальної еквівалентної окиснювальної здатності ClO_2 , введеного в шлунок тварини, після 5 хвилин контакту з вмістом шлунка.

Це певним чином кореспондується з роботою [1], з якої ми починали обговорення. Автори [71] також посилаються на попередні токсикологічні дослідження харчових інгредієнтів, оброблених ClO_2 (наприклад, вибілене борошно), в яких не виявлено жодного негативного впливу на кроликів, мавп, щурів та собак.

Якщо повернутися до гематологічних параметрів, доцільно згадати наступну роботу [75]. У попередньому 90-денному дослідженні рівень метгемоглобіну у щурів не підвищувався після впливу ClO_2^- у питній воді в концентраціях до 500 мг/л (виділено автором). Глутатіон в еритроцитах значно знижувався при концентраціях у питній воді до 50 мг/л. *У щурів, які зазнали впливу ClO_2^- 100 мг/л, спостерігалось незначне зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту через 30 та 60 днів; однак через 90 днів ці параметри повернулися майже до нормальних рівнів, що свідчить про те, що щури могли адаптуватися до оксидативного стресу, спричиненого ClO_2 (виділено автором).*

Harrington et al. [76] підтверджують вищезазначене [1, 71], що у шлунку ClO_2 швидко відновлюється до Cl_2 , реагуючи з їжею, органічними речовинами, тканинами або іншими матеріалами, які можуть служити донорами електронів. Хоча ClO_2 навряд чи «виживе» в середовищі шлунка достатньо довго для всмоктування, іон хлориту може всмоктуватися, потрапляти в кров і призводити до

утворення метгемоглобіну. Результати цього дослідження демонструють серйозні наслідки при дозах 80 мг/кг/день і вище та відсутність несприятливого впливу на здоров'я при дозах 10 мг/кг/день. Якщо припустити, що доросла людина вагою 70 кг випиває ~2 л води на день, що містить 1 мг/л ClO_2 , середня добова доза становитиме ~0,03 мг/кг/день. Порівнюючи це значення з рівнем, при якому не спостерігалось побічних ефектів у поточному дослідженні (10 мг/кг/день), можна встановити коефіцієнт безпеки >300 (виділено автором). Це дослідження було проведено для отримання повного профілю токсичності NaClO_2 .

В розділі 2 автор приводить дві роботи китайських вчених, які в європейських та американських статтях та документах не згадуються.

У роботі [77] встановлено відсутність жодної токсичності у тесті на субхронічну пероральну токсичність на мишах протягом 90 днів, які споживали питну воду, що містила до 40 мг/л діоксиду хлору.

Щоденне протягом 90 днів зондове навантаження організму щурів (виділено автором) змішаною рідиною ClO_2 (загальна концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 553 мг/л, концентрація ClO_2 , ClO_2^- та ClO_3^- 276,5, 165,9 та 110,5 мг/л відповідно) не мало токсичного впливу на щурів з точки зору вищезазначених показників [78].

У документі ВООЗ [79] (розділ 3) констатується: для хлориту JECFA встановив ADI 0-0,03 мг/кг маси тіла на основі NOAEL 3 мг/кг маси тіла на день для зниження маси печінки F0 самок і F1 самців і самок у дослідженні репродуктивної токсичності двох поколінь у щурів (NOAEL визначено з неопублікованих даних (виділено автором) на підтримку дослідження /Gill et al./ [80]) за умови значення коефіцієнту безпеки 100 для врахування міжвидової та внутрішньовидової мінливості.

Ця робота [80] заслуговує на увагу. Вивчено потенціал впливу хлориту натрію на репродуктивну токсичність, нейротоксичність для розвитку та зміни в гематології та гормонах щитовидної залози на щурах Sprague-Dawley, яким безперервно вводили хлорит натрію з питною водою протягом двох поколінь. Тварини покоління F(0) (по 30 кожної статі в групі) та покоління F(1) (по 25 кожної статі в групі), відібрані для вирощування покоління F(2), мали вільний доступ до питної води, що містила 0, 35, 70 або 300 мг/л хлориту натрію, протягом 10-тижневого передспарювального періоду, протягом спарювання для самців та протягом спарювання, вагітності та лактації для самок. Ці концентрації питної води відповідали дозам хлориту натрію приблизно 4, 8 та 30 мг/кг/день для самців та 5, 10 та 39 мг/кг/день для самок відповідно. Оцінювання включало стандартні репродуктивні та постнатальні показники, морфологію та рухливість сперматозоїдів, естральну циклічність, функціональний спостережувальний тест, рухову активність, слуховий переляк, плавальний лабіринт, гематологію, аналіз сироваткових гормонів щитовидної залози та гістопатологію тканин репродуктивної та нервової системи. Хлорит натрію призвів до зниження споживання води у всіх групах та зменшення споживання їжі та маси тіла у групах 70 та 300 мг/л. Не було виявлено жодних ознак репродуктивної токсичності. У групі 300 мг/л зменшилася вага тіла щурят і спостерігалися невеликі затримки часу до відділення препуціального шару та відкриття піхви. У тварин у групі 300 мг/л спостерігалася легка анемія та легка метгемоглобінемія. Рівень гормонів щитовидної залози не зазнав впливу. Зміни нервової системи обмежувалися невеликим зниженням амплітуди реакції слухового переляку у щурят на 25-й день після

народження (PND) у групах 70 та 300 мг/л та невеликим зниженням абсолютної маси мозку у щурят на 11-й день після народження у групі 300 мг/л. Ці ефекти розцінені як такі, що мають сумнівне нейротоксикологічне значення. *На основі результатів цього дослідження рівень неспостережуваного ефекту (NOAEL) для впливу на репродуктивну функцію та гормони щитовидної залози становить 300 мг/л. Рівні неспостережуваного ефекту (NOAEL) для гематологічної токсичності та нейротоксичності становили 70 та 300 мг/л відповідно (виділено автором).*

Резюме для хлориту [79] наступне.

Використовуючи верхню межу ADI 30 мкг/кг маси тіла, типову масу тіла людини 60 кг, припущення, що питна вода становить 80% від загального впливу, і типове споживання 2 л води на день, попереднє орієнтовне значення розраховується як 0,7 мг/л (округлена цифра). Це рекомендоване значення позначається як тимчасове, оскільки використання діоксиду хлору як дезінфікуючого засобу може призвести до перевищення нормативного значення хлориту, а труднощі з дотриманням рекомендованого значення ніколи не повинні бути причиною для компромісу з адекватною дезінфекцією.

Щодо хлорату слід зазначити суттєві відмінності у його визначенні та походженні у різних документах.

Хлорат натрію міститься як стабільний побічний продукт у питній воді, знезараженій діоксидом хлору [81].

Хлорат – це побічний продукт дезінфекції (DBP), який може утворюватися при використанні гіпохлориту натрію, гіпохлориту кальцію, діоксиду хлору або електролітичного хлорування на місці (OSEC) для дезінфекції [82].

Хлорат натрію – це неселективний гербіцид та дефоліант, який використовується як попередник для утворення діоксиду хлору під час обробки води [83].

До речі, у документі [82] лівова частка проблем із хлоратом пов'язана із використанням електролітично отриманого та готового гіпохлориту натрію, тоді як невеликий фрагмент стосується застосування діоксиду хлору як вторинного знезаражуючого засобу у будівлях.

Для хлорату JECFA встановив ADI 0-0,01 мг/кг маси тіла на основі BMDL₁₀ 1,1 мг/кг маси тіла на день для непухлинної дії на щитовидну залозу самців щурів у дослідженні канцерогенності (NTP, 2005) (див. нижче) за умови коефіцієнту надійності 10 для врахування внутрішньовидової мінливості та додаткового коефіцієнту 10 для врахування недоліків у базі даних. Обґрунтування вибору десятикратного коефіцієнта невизначеності (на відміну, наприклад, від трикратного коефіцієнта невизначеності) не було додатково визначено JECFA. Використовуючи верхню межу неокругленого ADI 11 мкг/кг маси тіла, типову масу тіла людини 60 кг, припущення, що питна вода становить 80% (граничне значення за замовчуванням на основі питної води як основного джерела впливу) загального впливу та типового споживання 2 л води на день можна розрахувати значення для здоров'я 0,3 мг/л (округлене число). З огляду на наведені вище міркування, попереднє тимчасове орієнтовне значення 0,7 мг/л зберігається. Рекомендоване значення визначено як тимчасове, оскільки використання витриманого гіпохлориту або діоксиду хлору як дезінфікуючих засобів може призвести до перевищення рекомендованого значення хлорату, а труднощі з дотриманням рекомендованого значення ніколи не повинні бути причиною для компромісу з належною дезінфекцією [79].

У цитованому вище [81] звіті щодо впливу хлорату натрію у питній воді встановлено наступне.

Введення хлорату натрію не призвело до жодних клінічних ознак токсичності та не мало суттєвого впливу на масу тіла або споживання води щурами обох статей (виділено автором). Щитоподібна залоза вважалася органом-мішенню для токсичності хлорату натрію у 3-тижневому дослідженні через значно підвищену частоту гіпертрофії фолікулярних клітин щитоподібної залози у самців та самок при концентрації 500 мг/л або більше (виділено автором).

У 2-річному дослідженні на щурах спостерігалися позитивні тенденції щодо випадків фолікулярно-клітинної карциноми щитовидної залози у самців та фолікулярно-клітинної аденоми або карциноми (разом) у самців та самок при дозах хлорату натрію 1000 і 2000 мг/л (виділено автором).

До 14-го тижня концентрація ТТГ у сироватці крові у щурів при концентрації 2000 мг/л (виділено автором) значно знизилася з пікових рівнів, що спостерігалися на 3-му тижні, але залишалася дещо підвищеною порівняно з контрольними тваринами. *Рівень гормонів може повернутися до норми через гомеостатичне компенсаторне збільшення проліферації клітин з подальшим виробленням гормонів щитоподібної залози (виділено автором).*

Частота випадків фолікулярно-клітинної аденоми, карциноми та аденоми або карциноми (разом) у самців та самок з концентрацією 2000 мг/л (виділено автором) перевищила історичні діапазони для контрольної групи питної води.

У 3-тижневому дослідженні з хлоратом натрію спостерігався мінімальний вплив на гематологічні показники у щурів (виділено автором). Ефекти були

подібними до тих, що повідомлялися раніше. Однак у 3-тижневих дослідженнях не було виявлено жодного впливу на утворення метгемоглобіну у щурів або мишей. *Еритроцити щурів та мишей мають високі показники метгемоглобінредуктази порівняно з еритроцитами людини, причому активність у миші в 9,5 рази вища порівняно з еритроцитами людини* (виділено автором).

Ремарка: про яку екстраполяцію на людину, принаймні щодо гематологічних параметрів, можна говорити?

Хоча в 3-тижневих дослідженнях гематологічних ефектів не спостерігалось, непухлинні ураження кровотворної системи були очевидні в 2-річних дослідженнях на щурах та мишах. Частота гіперплазії кісткового мозку була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах *1000 та 2000 мг/л* (виділено автором) (*чому не у самок*), та у всіх групах самок мишей (*чому не у самців*), що отримували препарат, порівняно з контрольними групами. Проліферація гемопоетичних клітин селезінки була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах *2000 мг/л* (виділено автором). Хоча тяжкість уражень була від мінімальної до легкої, ці ураження вважалися пов'язаними з введенням хлорату натрію та вказували на *потенційну гематотоксичність* (виділено автором).

Щитовидна залоза вважалася органом-мішенню для токсичності хлорату натрію через збільшення частоти гіпертрофії фолікулярних клітин у самок мишей при дозі *1000 та 2000 мг/л*; частота значно збільшилася при дозі *2000 мг/л*. Не було жодних доказів впливу на щитовидну залозу у самців чи самок мишей після 3 тижнів впливу (виділено автором).

На основі всієї цієї сумнівності автори звіту [81] роблять наступні висновки.

За умов цього 2-річного дослідження питної води були отримані деякі докази канцерогенної активності хлорату натрію у самців та самок щурів F344/N, що ґрунтувалося на збільшенні випадків новоутворень щитоподібної залози. Не було виявлено жодних доказів канцерогенної активності хлорату натрію у самців мишей B6C3F1, які зазнали впливу 500, 1000 або 2000 мг/л. Були сумнівні докази канцерогенної активності хлорату натрію у самок мишей B6C3F1, що ґрунтувалися на незначному збільшенні випадків новоутворень острівців підшлункової залози. Вплив хлорату натрію призвів до непухлинних уражень щитоподібної залози самців та самок щурів і самок мишей, кісткового мозку самців та самок мишей, а також селезінки самців щурів.

Якщо повернутися до тексту звіту [81] прослідковуються деякі протиріччя.

Частота виникнення аденоми та аденоми або карциноми (комбінованої) у групі 2000 мг/л (виділено автором) перевищила контрольну групу з питною водою. *Однак частота цих уражень не збільшилася у самців мишей (виділено автором).* Крім того, *частота гіперплазії острівців підшлункової залози значно не збільшилася у мишей обох статей, що зазнали впливу (виділено автором).* На основі цих даних, *відповідь клітин острівців підшлункової залози у самок мишей вважалася неоднозначною знахідкою (виділено автором).*

Явище непухлинних уражень щитоподібної залози самців та самок щурів і самок мишей у тексті звіту [81] не коментується.

Частота гіперплазії кісткового мозку була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах 1000 та 2000 мг/л (виділено автором), та у всіх групах самок мишей, що отримували препарат, порівняно з контрольними групами. Проліферація гемопоетичних

клітин селезінки була значно збільшена у самців щурів, які отримували препарат у дозах 2000 мг/л (виділено автором). Хоча тяжкість уражень була від мінімальної до легкої, ці ураження вважалися пов'язаними з введенням хлорату натрію та вказували на потенційну гематотоксичність (виділено автором).

Автор навмисне всюду по тексту виділив дози хлорату натрію 1000 та 2000 мг/л, щоб ще раз акцентувати увагу на цілком закономірному запитанні: яке це має відношення до водопідготовки та якості питної води після очищення та знезараження діоксидом хлору.

Тут не можна не відмітити ще одне протиріччя, яке прослідковується при уважному аналізі токсикологічного резюме експертів ВООЗ щодо діоксиду хлору, хлоритів та хлоратів.

Поріг сумарного споживання (ПСП) для хлориту 10 мкг/кг маси тіла визначений на підставі значення рівня НОАЕЛЬ 1 мг/кг маси тіла на добу (для зниженого рівня глутатіону в 90-денних дослідженнях на щурах) з використанням коефіцієнта невизначеності 100.

Для хлорату ця цифра ділиться на фактор невпевненості 1000, який складається як множник факторів міжвидових варіацій (x10), внутрішньовидових варіацій (x10) та врахування короткочасності дослідження (x10).

Різниця на порядок не може не викликати закономірне запитання: чому враховано короткочасність досліджень як фактор невпевненості, а не проведено більш пролонговані експерименти? Та й взагалі, наскільки коректною, якщо мова йде про побічні продукти саме діоксиду хлору, є така різниця для хлоритів та хлоратів?

Як відомо, рекомендації ВООЗ щодо якості питної води у всіх відомих редакціях [12, 16-19] завжди були і будуть рекомендаціями. Інша справа відповідна директива

Євросоюзу [84], яка є своєрідним євростандартом. Тим більший подив викликає остання редакція цього документу, за якою хлорит і хлорат нормуються на рівні 0,25 мг/л. Але ще більше це стосується нотатки з цього приводу: «Параметричне значення 0,70 мг/л застосовується, якщо для дезінфекції води, призначеної для споживання людиною, використовується метод дезінфекції, який утворює хлорат, зокрема діоксид хлору. Де це можливо, без шкоди для дезінфекції, держави-члени прагнуть до нижчого значення. Цей параметр вимірюється лише за умови використання таких методів дезінфекції».

Ремарка: для кого призначено перше значення?

У своїй статті «Якість питної води: обґрунтоване нормування або безпідставна агґравація» (2021) [85] автор зауважує наступне.

Ця примітка також з'явилася невідповідно, оскільки незадовго до прийняття Євродирективи [84] Комісія ЄС ухвалила парадоксальне рішення про нормування хлориту та хлорату в питній воді на рівні 0,25 мг/л при рекомендованому з 2004 року рівні ВООЗ 0,7 мг/л [19].

У відповідь на це Європейська федерація національних асоціацій виробників води (European Federation of National Associations of Water Services /EurEau/) звернулася до членів Європарламенту з проханням підтвердити значення ВООЗ 0,7 мг/л для хлорату та хлориту. Держави-члени, не ставлячи під загрозу дезінфекцію, повинні боротися за нижнє значення для ТГМ та бромату. У багатьох державах-членах оператори води не в змозі виконати норматив 0,25 мг/л, запропонований Комісією, *не змінюючи повністю* (виділено автором) очищення води. В Іспанії, наприклад, водні ресурси (переважно поверхневі води) вимагають обробки діоксидом хлору. Крім того, у багатьох випадках дезінфекція хлором супроводжується озонуванням (через

ті ж проблеми якості вихідної води). Озон окислює весь хлорит у хлорат, тому для хлорату норматив 0,25 мг/л також нереальний. Якщо члени Європарламенту підтверджують норматив 0,25 мг/л, служби водопостачання мають змінити обробку води: це призведе до величезних інвестицій, на які потрібні десятиліття, і це неминуче викличе підвищення тарифів на воду [85].

Джерелом цього рішення є спеціальний висновок Європейського агентства з безпеки харчових продуктів від 2015 року [86]: встановлено, що концентрація хлорату 0,7 мг/кг у питній воді (значення, запропоноване ВООЗ) *може призвести до надмірного впливу хлорату на немовлят та дітей ясельного віку* (виділено автором). Крім того, Агентство виявило, що хлорат може пригнічувати поглинання йоду, хоча потрібні додаткові дані про стан здоров'я людини щодо пригнічення поглинання йоду хлоратом. EFSA також послалося на Спільний експертний комітет ФАО/ВООЗ з харчових добавок (JECFA), який оцінив хлорат і визначив значення для здоров'я 0,01 мг/кг маси тіла як токсикологічне референтне значення для оцінки хронічного ризику, що дало б значення для питної води 0,24 мг/л. Таким чином, Комісія вважає виправданим встановлення значення для хлорату та хлориту на суворішому рівні 0,25 мг/л, що приблизно в 3 рази нижче, ніж запропоновано ВООЗ.

Наскільки це виправдано? Поки що не для немовлят, а для реальних концентрацій хлоратів у питній воді.

Згідно французького документу [86] у 2015-16 роках проведено національну кампанію з аналізу питної води на наявність хлорат-іонів. Було проаналізовано близько 300 об'єктів, що охоплюють усі столичні та зарубіжні департаменти, загалом приблизно 20% населення. *Результати показали в цілому задовільну ситуацію: з 286 проаналізованих зразків очищеної води 10*

результатів аналізу перевищили значення 0,25 мг/л, з яких два мали значення вище 0,7 мг/л (виділено автором).

У британському документі [82] значиться наступне.

В Англії та Уельсі проаналізовано дані про концентрацію хлорату з 379 водоочисних споруд (ВОС). Крім того, було відібрано проби зі 129 ВОС, що включали різні варіанти дезінфекції води гіпохлоритом натрію, у тому числі OSEC (електролітичне хлорування на місці) та газоподібним хлором. З них OSEC та гіпохлорит натрію становлять більший ризик утворення вод, що містять значну концентрацію хлорату. Хлорит не був виявлений вище межі виявлення 1,0 мкг/л у жодному з кінцевих зразків води. У жодній з проб не встановлено перевищення попередньо рекомендованого значення ВООЗ у 700 мкг/л хлорату. Однак 23,5% кінцевих проб води перевищили запропоноване значення 250 мкг/л. Це спостерігалось у 60% опитаних водопостачальних компаній. Натомість, коли використовувалося середнє значення за місцем розташування, лише 9,3% точок відбору проб води перевищили це значення. Дані, зібрані від водопостачальних компаній з 2012 по 2017 рік, також були розглянуті з точки зору відповідності запропонованому значенню 250 мкг/л. Якщо припустити, що 126, 43 та 166 водопостачальних станцій використовують для дезінфекції газоподібний хлор, OSEC та гіпохлорит натрію відповідно в Англії та Уельсі, то оцінюється, що національна «відповідність» 250 мкг/л становить 100% зразків для газоподібного хлору, 97,15% для OSEC та 95,1% для дезінфекції гіпохлоритом натрію. Загальна «відповідність» розраховується як 96,34%. Більшість перевищень у 2018 році для цих типів дезінфекційних засобів були пов'язані з обробкою поверхневих вод та відповідними вищими дозами дезінфекційних засобів, які використовувалися на

цих водопостачальних станціях [82]. Слід звернути увагу на відсутність діоксиду хлору як джерела хлоратів.

Гігієнічна оцінка впровадження діоксиду хлору у технології підготовки питної води на Дніпровському водопроводі м. Києва (весняно-літній період 2017 р.) показала відсутність в обробленій воді хлоритів та наявність хлоратів на рівні 23-37 мкг/л [87].

Результати щомісячного моніторингу питної води на тій же станції за 2024 рік [88] показали відповідність якості води за вмістом хлоритів и хлоратів вимогам чинного нормативного документу [89] (0,7 мг/л). Цей норматив було затверджено Проголошенням №1 від 04 січня 2021 року Комітету з питань гігієнічного регламентування МОЗ України.

Що стосується нормативу для хлоратів на рівні 0,25 мг/л [84], то усереднені показники за 3 місяці знаходились на межі цього нормативу (0,25, 0,26 мг/л) а за 4 місяці дещо його перевищували (0,28-0,34 мг/л). І це за умови набагато більшого антропогенного забруднення річкової води впродовж воєнного 2024 року. Адже добре відомо, що при підвищенні такого забруднення вміст хлоритів та хлоратів значно зростає [45].

Аналіз ринку діоксиду хлору демонструє неоднозначне зростання в ключових регіонах, що зумовлено різними промисловими потребами та нормативними базами [90].

Загалом у 2023 році діоксид хлору займав 39,7% ринку у світовому сегменті дезінфекції питної води.

Оскільки Європа не є лідером у використанні діоксиду хлору, виникає питання, яка його частка у водопідготовці цього регіону.

За даними, які оприлюднено на сайті [91], діоксид хлору по категорії «найчастіше використовуються» фігурує в двох країнах (Німеччина, Італія), «зазвичай

використовуються» в двох країнах (Голандія, Франція), у всіх інших країнах або «використовуються зрідка», або взагалі не використовуються.

Метою проекту [92] було отримати огляд концентрації хлорату у питній воді в Німеччині.

19-та поправка до переліку препаратів та процесів дезінфекції відповідно до розділу 11 Постанови Німеччини про питну воду визначила максимальні значення хлорату у питній воді для використання гіпохлориту натрію та кальцію, а також діоксиду хлору для дезінфекції.

В рамках проекту концентрацію хлорату у питній воді та концентрацію хлорату в дезінфекційному розчині було визначено на 10 водопостачальних підприємствах у 51 місці.

Під час оцінки програми вимірювань було зазначено, що для стандартних кількостей дезінфекційного засобу, що додаються в Німеччині до дезінфекційної питної води, дозволена концентрація хлорату 700 мкг/л не перевищувалася за умови дотримання вказівок щодо умов зберігання гіпохлориту натрію, зазначених у технічних регламентах.

Однак, дозування максимально допустимої кількості добавки хлору або діоксиду хлору може призвести до перевищення допустимого максимального значення хлорату, виходячи з вмісту хлорату в дозованому розчині в питній воді.

В результаті проекту було зроблено запит на перегляд стандарту DIN EN 901 (гіпохлорит натрію) щодо максимально допустимого вмісту хлорату. Подальші дослідження були проведені в іншому дослідницькому проекті з метою обмеження вмісту хлорату в розчинах гіпохлориту натрію.

Ремарка: діоксид хлору згадується 2 рази. Перевищення рекомендованої величини ВООЗ [19] не зафіксовано.

У першій книзі з діоксиду хлору [45], присвяченій хімії (розділ 19), детально розглянуті хімічні та технологічні аспекти утворення, моделювання та мінімізації вмісту хлоритів та хлоратів після очищення води діоксидом хлору. За даними італійських дослідників [93] середні концентрації хлоратів склали 813, а хлоритів 224 мг/л.

Із вищезазначеного виникає цілком очікуване запитання, який реальний, а не розрахунковий ризик хлоритів і хлоратів у питній воді для європейського споживача.

Відповідь лежить у площині іншого запитання: це суто питна вода чи частка питної води серед інших рідин для пиття?

У роботах [94-98] представлено певні відповіді на це запитання. Встановлено, що вода становить значну частину загального споживання рідини в більшості країн; однак, інші безалкогольні напої також часто споживаються. У Комплексній європейській базі даних про споживання продуктів харчування безалкогольні напої включають гарячі напої, такі як чай та кава, які готуються з питною водою, часто з-під крана. Хоча Комплексна європейська база даних про споживання продуктів харчування EFSA не містить їх окремого переліку, її попередниця, Коротка європейська база даних про споживання продуктів харчування 2008 року, містила дані про водопровідну воду та гарячі напої. Серед країн, які надали ці дані, північні країни Норвегія, Данія, Швеція, Ісландія та Фінляндія мали найбільше споживання водопровідної води, із середнім показником 638 мл/день/особу. За винятком Австрії, споживання водопровідної води було значно нижчим в

інших країнах. У Німеччині, Бельгії, Чеській Республіці та Італії бутильована вода споживалася набагато більшою мірою.

Примітно, що водопровідна вода не користується великим споживанням у Німеччині. Можливою причиною може бути перевага газованої води. Для німецьких дітей віком від 2 до 18 років ($n = 550$) використання домашніх стрімерів з газованою водою призвело до більшого споживання водопровідної води, хоча жодних змін у загальному споживанні рідини не спостерігалось. Незважаючи на нижче споживання водопровідної води, вода все ще становила майже половину споживання безалкогольних напоїв у другому Національному опитуванні споживання Німеччини 2008 року (49% для жінок та 47% для чоловіків).

У багатьох країнах чай, кава та какао значною мірою сприяли споживанню рідини. Це особливо стосувалося Сполученого Королівства, де гарячі напої становили понад 40% споживання рідини, а також Ірландії, де близько 30% споживання рідини чоловіками та близько 40% споживання рідини жінками припадало на чай та каву. У населенні Ірландії ця частка зростала з віком, перевищуючи 50% серед осіб віком 65-90 років. У Національному опитуванні споживання продуктів харчування в Нідерландах 2007-2010 років кава, чай та трав'яний чай також становили значну частку споживання напоїв, особливо у старших учасників, які споживали понад 50% своїх безалкогольних напоїв у цій формі. У свою чергу, шведське опитування щодо споживання питної води показало, що більше водопровідної води споживалося безпосередньо без нагрівання (34% респондентів використовували 1 л або більше гарячої води порівняно з 42%, які використовували 1 л або більше холодної води). У цьому опитуванні 96% учасників пили водопровідну воду.

Такий розлогий коментар слід вважати цілком доцільним, оскільки він певним чином ставить під сумнів загальновідоме твердження щодо 2 л споживання саме питної води щодня при всіх розрахунках нормованих величин для хлоритів і хлоратів у питній воді. На цьому фоні втрачає будь який сенс твердження експертів Єврокомісії щодо небезпечності хлоритів і хлоратів саме у питній воді для немовлят та дітей ясельного віку [86].

З точки зору автора, причина полягає в абсолютно необгрунтованому з гігієнічної точки зору об'єднанні харчових продуктів з питною водою, як бутильованою, так і, особливо, водопровідною. Це ілюструється наступним.

Об'єднаний експертний комітет з харчових добавок (JECFA) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дійшов висновку, що наявні токсикологічні дані були достатніми для оцінки безпеки ASC (Acidified Sodium Chlorite - підкислений хлорит натрію) шляхом встановлення ADI для хлориту та хлорату [99].

Комітет зазначив, що дані про поширеність хлориту та хлорату, визначені з використанням належної виробничої практики для харчових продуктів, оброблених ASC, були достатніми для використання в оцінці. Ці дані про поширеність були використані з національними даними про раціон для країн ЄС та 13 кластерними дієтами GEMS/Food Consumption у сценарії харчового впливу, за яким усі категорії оброблених харчових продуктів, що споживалися, містили хлорит та хлорат у максимальних залишкових концентраціях.

Комітет дійшов висновку, що поточні консервативні оцінки середнього та високого рівня харчового впливу хлориту та хлорату становлять до 10% від добової норми. Комітет зазначив, що ці оцінки сумісні з впливом, виділеним для інших джерел у рамках рекомендацій ВООЗ

щодо питної води для хлориту та хлорату (виділено автором).

Ремарка: на якій підставі?

Тим більше, що розподіл впливу забруднювача саме з питної води теж певною мірою суб'єктивний. Наприклад в останніх рекомендаціях ВООЗ [19] це виглядає наступним чином.

Звичайний розподіл загального добового споживання на питну воду становить 20% (мінімальна величина), що відображає розумний рівень впливу, заснований на широкому досвіді, водночас залишаючись захисним.

За деяких обставин існують чіткі докази того, що вода є основним (і, можливо, єдиним) джерелом впливу, як-от для деяких DBP; розподіл у таких випадках може сягати 80% (граничне значення), що все ще дозволяє певний вплив з інших джерел.

Існують варіації як в об'ємі води, що споживається щодня, так і в масі тіла споживачів. Тому необхідно застосувати деякі припущення, щоб визначити рекомендоване значення. Припущення за замовчуванням для споживання дорослою людиною становить 2 літри води на день, тоді як припущення за замовчуванням для маси тіла становить 60 кг.

Коментар щодо 2 л питної води наведено вище. Інше замовчування це вага тіла 60 кг.

У роботі [100] (2012 рік) представлено глобальну оцінку маси тіла дорослого населення. Вже тоді більше половини європейців мали надмірну вагу.

Останні результати (2022) показують наступне. Частка людей з надмірною вагою віком 16 років і старше в ЄС у 2022 році складала 50,6 % і коливалася від 31,3% в Італії до 56,7% у Латвії для жінок, і від 51,5% у Франції до 69,4% у Хорватії, Мальті та Словаччині для чоловіків.

Ремарка. Очевидно, що показник ваги 60 кг для дорослої людини, принаймні для європейців, слід вважати застарілим, що теж потребує перегляду.

І нарешті щодо тривалості впливу забруднювачів (в даному випадку хлоритів і хлоратів) протягом життя, оскільки на цьому побудована вся структура сучасного нормування.

У розділі 7 автор представив альтернативний підхід [101] у вигляді структури дерева рішень для оцінки короткострокового впливу хімічних забруднювачів у питній воді (LTL) для вирішення проблем, спричинених коливаннями рівнів забруднювачів у питній воді. Ця структура дозволяє краще оцінити потенційні ризики для здоров'я у випадках, коли концентрації забруднювачів змінюються з часом. Автори переконані, що налаштовувані підходи, такі як використання адаптивних стратегій моніторингу та інструментів моделювання, можуть допомогти водоканалам та регуляторним органам проактивно реагувати на нові забруднювачі.

З точки зору автора, стосовно пиття однієї і тієї ж води впродовж всього життя слід враховувати сучасні міграційні тенденції як у глобальному вимірі, так і в Європі.

Сучасна міграція в Європі характеризується збільшенням імміграції з країн, що не входять до ЄС (зумовленої попитом на робочу силу, старінням населення та геополітичними факторами, такими як війна в Україні) та значним переміщенням всередині ЄС, причому потоки зміщуються зі Сходу на Захід до різних джерел, водночас корінне населення стикається зі зниженням народжуваності, що робить імміграцію вирішальною для зростання, хоча й створює навантаження на державні служби. Тенденції показують високий приплив до Західної Європи, особливо до Німеччини, Іспанії, Франції та Італії,

при цьому загальне зростання населення ЄС значною мірою залежить від новоприбулих, що впливає на ринки праці та демографічні показники [102].

У своєму аналізі автор не міг оминати спекулятивно- конспірологічну історію медичного застосування діоксиду хлору [103], яке особливо поширилось під час пандемії COVID-19. Під час цієї пандемії люди стикалися з впливом продуктів, безпечність та ефективність яких проти COVID-19 не були доведені. Деякий час назад автором опубліковано коротке повідомлення з цього приводу [104].

Неупереджений огляд науково обґрунтованої літератури [105] виявив попередні докази щодо підтвердження думки, що водний діоксид хлору може бути безпечним та ефективним засобом лікування COVID-19, а також, ймовірно, інших вірусних захворювань. На думку авторів, потрібні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки та вивчити потенційні способи використання діоксиду хлору.

Незважаючи на його суперечливе просування в альтернативній медицині як панацеї, відомого як «Чудовий мінеральний розчин» (MMS), дані про його фактичну лікарську активність дуже обмежені [106].

У висновку огляду [107] значиться, що на сьогоднішній день немає наукових доказів, які б підтверджували використання діоксиду хлору або його похідних як профілактичних або терапевтичних засобів проти COVID-19.

Автори деяких робіт підкреслюють небезпечність підкисленого хлориту натрію (ASC), як джерела діоксиду хлору, в якості фармакологічного засобу.

Зазначається [108], що більшість випадків експозиції являють собою гостру токсичність (45/53, 84,9%)

негайно або ≤ 24 годин після експозиції (40/53, 75,5%). Тринадцять пацієнтів (24,5%) були госпіталізовані.

В аналізі 53 випадків отруєння, спричиненого діоксидом хлору, основними симптомами, про які повідомлялося, були нудота, блювання, біль у животі та діарея [109].

У статті [110] представлено випадок дорослого хронічного споживача діоксиду хлору, в якому описано летальний результат внаслідок перфорації кишечника. Цей випадок демонструє, що для людей, які шукають продукти для захисту від COVID-19, нерегульований доступ до промислових дезінфікуючих засобів є небезпечною альтернативою.

Автор за фахом лікар і чудово пом'ятає із студентських років гіпократівську парадигму «не зашкодь». Досвід автора із вивчення діоксиду хлору свідчить про надзвичайну складність реакцій діоксиду хлору у водному середовищі, наприклад у РЧВ (резервуарі чистої води), не кажучи про забруднену воду. Годі й сподіватися, що в організмі людини це було б простішим. Тому будь які спроби дискредитувати діоксид хлору як ефективний засіб знезараження питної води за рахунок його безпідставного застосування як фармакологічного засобу автор вважає абсолютно безглуздими.

Наприкінці автор вважав за доцільне висловити свою точку зору щодо деяких публікацій, які останніми роками почали з'являтися в науковій періодиці України. В них стверджується небезпечність хлоритів та хлоратів як похідних діоксиду хлору при очищенні та знезараженні питної води. Аналізу цього явища автор присвятив невелику статтю та доповідь [111].

У згаданих публікаціях, зокрема [112, 113] стосовно небезпечності хлоритів автори безпідставно стверджують наступне: «Нашими дослідженнями на Дніпровському

водопроводі м. Києва показано, що в результаті обробки природної води діоксидом хлору, в питну воду надходять *небезпечні* (виділено автором) хлорити, які пронормовані в нашій країні як токсичні речовини з ГДК 0,2 мг/дм³. В останні роки для контролю хлоритів в питній воді ВООЗ пропонується застосовувати в 3,5 рази менш жорсткий норматив – 0,7 мг/дм³). Незрозумілість небезпечності зростає після наступного висновку авторів: «вживання протягом життя питної води із вмістом хлоритів на рівні 0,2 мг/дм³ та навіть 0,7 мг/дм³ не створює загрози для здоров'я людини, оскільки ризик знаходиться в межах 1,0 мг/дм³, що є допустимим (прийнятним) ризиком за ступенем безпеки».

Перше за все слід зазначити, що у багатьох таких публікаціях в заголовок винесено слово «небезпечність». Небезпечність у гігієні — це наявність шкідливих факторів, у тому числі, хімічних речовин, які можуть призвести до негативних наслідків для здоров'я. Автори не оперують такими фактами за причини їх відсутності, про що приведено вище багато аргументів.

У недавніх (2024) тезах приведено наступне.

Після очисних споруд концентрація діоксиду хлору у питній воді знижується до допустимого рівня ($\leq 0,1$ мг/л), а хлоритів, особливо в теплий період року, не завжди зменшується до рівня національного нормативу (0,2 мг/л), але жодного разу не перевищує норматив ВООЗ (0,7 мг/л). Дослідженнями авторів з використанням методології оцінки неканцерогенного ризику та токсикологічними дослідженнями на експериментальних тваринах доведена безпека хлоритів у питній воді на рівні 0,7 мг/л для здоров'я водоспоживачів, що дає підстави рекомендувати МОЗ України замінити застарілий радянський норматив хлоритів з 0,2 мг/л на 0,7 мг/л [114].

Оцінюючи результати експериментальних досліджень слід зазначити, що найвиразніші зміни спостерігались в групах тварин, які отримували хлорити в дозах 0,7 та 1,2 мг/л. Хлорити в дозі 0,2 мг/л майже не впливали на біохімічні показники тварин, а виявлені зміни носили короточасний характер. Також можна відслідкувати деяку залежність змін показників від концентрації та часу дії досліджуваної речовини. Можливо, збільшення часу впливу буде призводити до виникнення функціональних змін у чутливих до дії досліджуваного фактора органах [115].

Визначені зміни біохімічних показників під впливом хлоратів у порівнянні з контролем були невеликими за абсолютними значеннями, але статистично достовірними в межах варіабельності фізіологічної норми. Вираженість прояву біохімічних ефектів свідчить про функціональну сталість метаболічних процесів в організмі тварин під впливом хлоратів в концентраціях 0,7 мг/л та 1,2 мг/л в питній воді [116].

Обґрунтування необхідності цих експериментів висловлено у документі [117]: за рекомендаціями ВООЗ для обох речовин пропонується застосовувати однаковий норматив – 0,7 мг/л, але *належного обґрунтування гігієнічної надійності таких нормативів в літературі не знайдено* (виділено автором). Ремарка: коментарі зайві.

Метою дослідження [117] було визначення характеру та особливостей змін в крові тварин за умов хронічного впливу різних концентрацій (0,2; 0,7; 1,2 мг/л) в питній воді хлоратів для обґрунтування критеріїв гігієнічної оцінки їх несприятливої дії на організм.

Характер та особливості змін гематологічних показників в організмі піддослідних тварин упродовж шестимісячного хронічного санітарно-токсикологічного експерименту при дії хлоратів з питною водою можуть

свідчити, що хлорати впливають на показники системи крові, які є непрямими ознаками порушень інших функціональних систем в організмі, а саме - уповільнення окислювально-відновних реакцій, гіпоксичних проявів, зниження і послаблення імунної відповіді і реактивності, тощо. Такі тенденції, важливі в біологічному плані, до можливих функціональних порушень фізіологічних систем повинні враховуватись при обґрунтуванні гігієнічної оцінки та регламентації вмісту хлоратів в питній воді.

Коментар полягає у цитуванні наступної роботи [118].

Самців та самок щурів Sprague-Dawley піддавали впливу питної води, що містила 3,0, 12,0 або 48,0 мМ хлорату натрію (319,3; 1277,3; 5109,1 мг/л відповідно) (виділено автором). Середнє споживання питної води варіювалося між групами впливу від 100 до 200 мл/кг/день. Самки групи впливу постійно пили більше води (23-42%), ніж самці групи впливу, тим самим отримували більше хлорату/кг/день на кожному рівні впливу. Не було жодних смертей, пов'язаних зі сполукою; однак, як самці, так і самки у групах високого впливу зазнали значної втрати ваги протягом 90-денного періоду впливу. Також у цих самих групах у самок спостерігалось незначне зниження відносної ваги наступних органів: наднирники, тимус та селезінка, тоді як відносна вага мозку збільшилася. У самців серце, нирки та печінка були незначно зменшені, тоді як мозок та яєчка були незначно збільшені. *Кількість еритроцитів та відсоток гематокриту знизилися в обох статей у групі високої дози* (виділено автором). Вакуолізація гіпофіза (pars distalis) та виснаження колоїдів щитовидної залози були помітними в обох статей у тварин із середньою та/або високою дозою. Було встановлено, що NOAEL становить 0,36 мМ (38,32 мг) хлорату/кг маси

тіла/день для самців та 0,50 мМ (53,22 мг) хлорату/кг маси тіла/день для самок.

Мета роботи [119] полягала у порівняльному науковому аналізі основних підходів до оцінки ризиків та управління ними для попередження негативного впливу питної води на здоров'я населення в разі її обробки діоксидом хлору в країнах ЄС та Україні. Основним ризиком, пов'язаним зі станом здоров'я населення, який виникає при вживанні питної води, є ризик її мікробіологічного забруднення. Якщо мікробіологічне забруднення питної води відповідає високому ризику, то утворення побічних продуктів дезінфекції в питній воді – середньому. У нормативних документах усіх країн ЄС враховані вимоги Директиви 2020/2184/ЄС щодо вмісту хлоритів та хлоратів у питній воді через її обробку діоксидом хлору, однак у Данії, Словаччині, Угорщині, Іспанії, Франції ризик-орієнтований підхід до безпеки питної води стали основою для надання чинності жорсткішим нормативам цих показників (як обов'язкових, рекомендованих чи таких, що тимчасово можуть бути збільшені). *Найжорсткіші вимоги щодо вмісту хлоритів у питній воді встановлені в Данії (норматив $\leq 0,05$ мг/л) та Україні (норматив $\leq 0,2$ мг/л)* (виділено автором). Науковий аналіз щодо регламентації якості питної води в країнах ЄС та Україні, а також натурні дослідження безпечності та якості питної води Дніпровської водопровідної станції міста Києва дозволили оцінити ризики небезпеки питної води та стали підставою щодо порушення питання про перегляд або скасування в Україні науково необґрунтованого нормативу діоксиду хлору в питній воді розподільної мережі ($\geq 0,1$ мг/л), перегляд жорсткого нормативу хлоритів ($\leq 0,2$ мг/л), а також контролю якості питної води за вмістом хлоратів за вимогами європейського законодавства.

Необхідна довідка. Данія може похвалитися майже 100% доступом до безпечної питної води, яка майже повністю (близько 99%) отримується з підземних вод, які проходять мінімальну обробку (часто без хлору) та подаються безпосередньо до кранів, що демонструє високу ефективність, низьке споживання на душу населення та надійний захист цих життєво важливих підземних ресурсів від забруднення. Країна робить акцент на сталому використанні, а водопостачальні компанії інвестують в інфраструктуру, хоча такі проблеми, як історичне забруднення та надмірна експлуатація в деяких районах, зберігаються, що стимулює зусилля щодо зменшення рівня нітратів та захисту якості підземних вод.

Аналогічно, у Німеччині 70 % джерел питної води є артезіанськими та ґрунтовими водами [120].

Відмінності цих країн та України у цьому контексті принципові, оскільки джерелами питної води в нашій країні на 80 % є поверхневі забруднені евтрофовані водозабори [121].

Таким чином, з точки зору автора сучасне нормування хлоритів і хлоратів, як побічних продуктів діоксиду хлору, слід визнати надмірно агравованим та необґрунтованим, що потребує його докорінного перегляду із врахуванням *реального* впливу *реальних* концентрацій цих сполук у *реальних* умовах споживання питної води *реальними* споживачами.

Таке розлоге обговорення можна було б назвати надмірним теоритизуванням. Насправді автор мав на меті конкретні практичні цілі.

Післявоєнна перебудова сфери водоочищення повинна бути орієнтована на впровадження іноваційних водних технологій [122], серед яких діоксид хлору посідає почесне місце. І тут постане проблема нормування хлоритів і хлоратів із врахуванням превалювання

поверхневих водойм, які надзвичайно забруднені внаслідок воєнних дій та руйнування водоочисної інфраструктури. Це означає необхідність проведення додаткових вітчизняних гігієнічних і токсикологічних досліджень для обґрунтування ефективних доз діоксиду хлору та безпечних концентрацій хлоритів і хлоратів.

У висновку до книги [59], присвяченій гігієнічним та медико-екологічним проблемам застосування діоксиду хлору у водопідготовці, не передбачалось готовності поставити крапку у відповідях на всі поставлені питання. Тепер стає зрозумілим, що навіть три крапки тут ставити замало. Чи можна взагалі в науці будь де ставити крапку. На глибоке переконання автора, така остаточність суджень до науки як такої не має жодного стосунку, а безапеляційність є не що інше, як обмеженість. Цією книгою автор спробував здійснити чергову спробу звернути увагу на діоксид хлору як розумний вибір у вирішенні проблеми чиста питна вода.

Література

1. Fridlyand S. A., Kagan G. Z. Eksperimental'nye dannye k obosnovaniyu ostatocnyh koncentracij dioksida hlora v vode *Gigiena i sanitariya*. 1971. № 11. P. 18–21. (Experimental Data for Justification of Residual Chlorine Dioxide Concentrations in Water)
2. Daniel, F. B., Condie, L. W., Robinson, M., et al. (1990). Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82(10), 61–69.
3. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., et al. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related

- compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
4. Moore, G. S., & Calabrese, E. J. (1980). The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of A/J and C57BL/J mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4, 513–520.
 5. Harrington, R. M., Schertzer, H. G., & Bercz, J. P. (1986). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 19, 23–30.
 6. Orme, J., Taylor, D. H., Laurie, R. D., et al. (1985). Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 304–310.
 7. Petrenko N. F., Mokienko A. V. Dioksid hlora: primeneniye v tehnologiyah vodopodgotovki / N. F. Petrenko, A. V. Mokienko // Odessa: Izd-vo “Optimum”, 2005. – 486 p. (Chlorine Dioxide: Application in Water Treatment Technologies)
 8. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I. Hlority v pit'evoy vode (Obzor literatury i rezul'tatov sobstvennyh issledovaniy) / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko // Pitevaya voda. – 2004. – № 6. – P. 17–22. (Chlorites in Drinking Water: Literature Review and Own Research Results)
 9. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vitro. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1501–1510.
 10. Drouot, N. (1999). Two generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. In *2nd European Chlorine Dioxide Symposium* (pp. 233–240). Paris: Industrial Toxicology Department, Elf Atochem S.A.

11. Lipiak, D., & Drouot, N. (2000). Skutki zdrowotne zastosowania ClO₂ do dezynfekcji wody pitnej. In *IV Międzynarodowa Konferencja "Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wod"* (pp. 79–96). Krakow–Poznan, Poland.
12. Rukovodstvo po kontrolyu kachestva pit'evoy vody // 2nd ed. – Vol. 1. Recommendations. – Geneva: WHO Publishing, 1994. – 258 p. (Guidelines for Drinking Water Quality Control)
13. Biodynamics Inc. (1987). *A subchronic (3 month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorite* (Report No. 86–3114). Oklahoma City, OK; East Millstone, NJ: Biodynamics Inc.
14. Biodynamics Inc. (1987). *A subchronic (3 month) oral toxicity study in the rat via gavage administration with sodium chlorite* (Report No. 86–3112). Oklahoma City, OK; East Millstone, NJ: Biodynamics Inc.
15. Health Canada. (2008). *Guidelines for Canadian drinking water quality: Guideline technical document – Chlorite and chlorate*. Ottawa, ON: Water Quality and Health Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch.
16. World Health Organization. (2004). *Guidelines for drinking water quality* (3rd ed., Vol. 1). Geneva: WHO.
17. World Health Organization. (2011). *Guidelines for drinking water quality* (4th ed., Vol. 1). Geneva: WHO.
18. World Health Organization. (2017). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first addendum*. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf>
19. World Health Organization. (2022). *Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda*. Geneva: WHO.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>

20. Pro zatverdzhennya Derzhavnyh sanitaryhnyh norm ta pravil "Gigiyenichni vymohy do vody pytnoyi, pryznachenoyi dlya spozhyvannya lyudynoyu" 2.2.4-171–10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny vid 12 travnya 2010 roku № 400. Zareyestrovano v Ministerstvi yurystytsiyi Ukrayiny 1 lypnya 2010 r. za № 452/17747. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text> (On Approval of State Sanitary Norms and Rules “Hygienic Requirements for Drinking Water Intended for Human Consumption”)
21. Aieta, E. M., Roberts, P. V., & Hernandez, M. (1984). Determination of chlorine dioxide, chlorine, chlorite and chlorate in water. *Journal of the American Water Works Association*, 76(7), 64–74.
22. Lykins, B. W., Koffskey, W. E., & Miller, R. G. (1986). Chemical products and toxicologic effects of disinfection. *Journal of the American Water Works Association*, 78(11), 66–75.
23. Meier, J. R. (1985). Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7, 201–210.
24. Petrenko N. F. Sanitarno-gigienicheskaya otsenka primeneniya dioksida hlora dlya obrabotki vody v sisteme tsentralizovannogo khozyaystvenno-pitevogo naznacheniya g. Zheltye Vody / N. F. Petrenko // *Gigiena naseleennyh mest.* – 2003. – Vol. 42. – P. 92–95. (Sanitary-Hygienic Assessment of Chlorine Dioxide Use for Drinking Water Treatment in Centralized Water Supply of Zheltye Vody)

25. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Vinnitskaya E. L. Sanitarno-gigienicheskaya otsenka primeneniya dioksida hlora v sisteme tsentralizovannogo khozyaystvenno-pitevogo vodosnabzheniya g. Kremenchug / N. F. Petrenko, A. V. Mokienko, E. L. Vinnitskaya // *Gigiena naseleennyh mest.* – 2004. – Vol. 43. – P. 89–97. (Sanitary-Hygienic Assessment of Chlorine Dioxide in Centralized Water Supply System of Kremenchug)
26. Petrenko N. F., Mokienko A. V., Badyuk N. S. Obezrazhivanie vody tsentralizovannogo khozyaystvenno-pitevogo vodosnabzheniya g. Sevastopolya dioksidom hlora. Perspektivy vnedreniya / N. F. Petrenko, A. V. Mokienko, N. S. Badyuk // *Gigiena naseleennyh mest.* – 2005. – Vol. 46. – P. 75–82. (Disinfection of Centralized Drinking Water in Sevastopol by Chlorine Dioxide: Prospects of Implementation)
27. Petrenko N. F. Hihienichna otsinka zastosuvannya dioksidu hloru dlya znezarazhennya vody iz pidzemnyh dzherel / N. F. Petrenko // *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny.* – 2002. – Vol. 2, Issue 1. – P. 62–64. (Hygienic Assessment of Chlorine Dioxide Application for Disinfection of Groundwater)
28. Petrenko N. F., Vasylieva T. V., Mokienko A. V. *Ekspress-toksikologicheskaya otsenka vody, obezrazhennoy dioksidom hlora* / N. F. Petrenko, T. V. Vasylieva, A. V. Mokienko // *Visnyk mors'koyi medytsyny.* – 2003. – № 3 (22). – P. 118–122. (*Rapid Toxicological Assessment of Chlorine Dioxide-Disinfected Water*)
29. Petrenko N. F. Gigienicheskaya otsenka obezrazhivaniya pit'evoy vody dioksidom hlora v portah / N. F. Petrenko // *Visnyk mors'koyi medytsyny.*

- 2001. – № 1(13). – P. 92–97. (Hygienic Assessment of Chlorine Dioxide Disinfection of Drinking Water in Ports)
30. Monarca, S., Feretti, D., Collivignarelli, C., et al. (2000). The influence of different disinfectants on mutagenicity and toxicity of urban wastewater. *Water Research*, 34(17), 4261–4269.
 31. Marabini, L., Frigerio, S., & Chiesara, E. (2006). Toxicity evaluation of surface water treated with different disinfectants in HepG2 cells. *Water Research*, 40, 267–272.
 32. Monarca, S., Zani, C., & Richardson, S. D., et al. (2004). A new approach to evaluating the toxicity and genotoxicity of disinfected drinking water. *Water Research*, 38, 3809–3819.
 33. Sadiq, R., & Rodriguez, M. J. (2004). Disinfection by-products (DBPs) in drinking water and predictive models for their occurrence: A review. *Science of the Total Environment*, 32, 21–46.
 34. Feretti, D., Zerbinia, I., Ceretti, E., et al. (2008). Evaluation of chlorite and chlorate genotoxicity using plant bioassays and in vitro DNA damage tests. *Water Research*, 42, 4075–4082.
 35. Lubbers, J. R., Chauchan, S., & Bianchine, R. G. (1982). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46, 57–62.
 36. Lubbers, J. R., & Bianchine, R. G. (1984). Effects of acute dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 215–218.
 37. Lubbers, J. R., Chauchan, S., & Miller, J. K., et al. (1984). Effects of chronic administration of chlorine

- dioxide, chlorate and chlorite to G-6-PD deficient healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 239–242.
38. Lubbers, J. R., Chauchan, S., & Miller, J. K. (1984). The effects of chronic dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 5, 229–238.
39. Michael, G. E., Miday, R. K., & Bercz, J. P., et al. (1981). Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiology study. *Archives of Environmental Health*, 36(1), 20–27.
40. Tuthill, R., Calabrese, E. J., & Moore, G. (1981). Chlorine dioxide use and reproductive outcomes. In *US EPA Symposium: Health effects of drinking water disinfectants and disinfectant by-products*. USA.
41. Kanitz, S., Franco, Y., Patrone, V., et al. (1996). Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environmental Health Perspectives*, 104(5), 516–525.
42. Aggazzotti, G., Righi, E., Fantuzzi, G., et al. (2004). Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *Journal of Water and Health*, 2, 233–247.
43. Couri, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 13–21.
44. Suh, D. H., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1984). Biochemical interactions of chlorine dioxide and its metabolites in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13(2), 163–169.
45. Mokienko A. *Dioksid hlora: Monohrafiya. T. 1. Khimiya.* 2025. 611 p. URL:

- https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/9664/1/Dioksyd_hloru_T.1.pdf (*Chlorine Dioxide: Monograph. Vol. 1. Chemistry*)
46. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2002). *Toxicological profile for chlorine dioxide and chlorite* (Draft for Public Comment). 191 pp.
 47. Mokienko A. V. *Dioksid hlora. Tom 2. Mikrobiolohiya. Monohrafiya.* 2025. 415 p. URL: <https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/10270/> (*Chlorine Dioxide. Vol. 2. Microbiology. Monograph*)
 48. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) i orientirovochno bezopasnye urovni vozdeystviya (OBUV) vrednyh veshchestv v vode vodnyh ob'ektov khozyaystvenno-pitevogo i kulturno-bytovogo vodopol'zovaniya: № 2932-83. – Moscow: MZ SSSR, 1983. – 61 p. (Maximum Permissible Concentrations and Tentatively Safe Exposure Levels of Harmful Substances in Water Bodies for Drinking and Domestic Use)
 49. Pys'ko G. T., Tolstopiatova G. V., Belyanina T. V. et al. *Obosnovanie predel'no dopustimoy koncentracii hlorita natriya v vode vodoemov* / G. T. Pys'ko, G. V. Tolstopiatova, T. V. Belyanina [et al.] // *Gigiena i sanitariya.* – 1980. – № 4. – P. 6–8. (*Justification of Maximum Permissible Sodium Chlorite Concentration in Water Bodies*)
 50. Velichkovsky B. T. Svobodnoradikal'noe okislenie kak zveno srochnoy i dolgovremennoy adaptacii organizma k faktoram okruzhayushchey sredy / B. T. Velichkovsky // *Vestn. RAMN.* – 2001. – № 5. – P. 45–51. (Free Radical Oxidation as a Link in Short- and Long-Term Adaptation of Organism to Environmental Factors)

51. Fisher, D. J., Burton, D. T., Yonkos, L. T., et al. (1999). The relative acute toxicity of continuous and intermittent exposures of chlorine and bromine to aquatic organisms in the presence and absence of ammonia. *Water Research*, 33, 760–768.
52. Harrington, R. M., Gates, D., & Romano, R. R. (1989). A review of the uses, chemistry, and health effects of chlorine dioxide and the chlorite ion. Final report, American Chemical Council, Washington, DC.
53. Burton, D. T., & Fisher, D. J. (1994). The decay of chlorine dioxide in Indian River water taken from Florida Power and Light's Cape Canaveral plant. *WREC-94-02*, University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
54. Fisher, D. J., & Burton, D. T. (1993). The acute effects of continuous and intermittent application of chlorine dioxide and chlorite on *Daphnia magna*, *Pimephales promelas* and *Oncorhynchus mykiss*. *WREC-93-04*, University of Maryland, Water Research and Education Center, Queenstown, MD.
55. Fisher, D. J., Burton, D. T., Yonkos, L. T., et al. (2003). Derivation of acute ecological risk criteria for chlorite in freshwater ecosystems. *Water Research*, 37(18), 4359–4368.
56. Krasovsky G. N., Zholdakova Z. I. Gigienicheskoe normirovanie kachestva vody: stanovlenie i perspektivy / G. N. Krasovsky, Z. I. Zholdakova // Gigiena i sanitariya. – 1992. – № 9–10. – P. 18–21. (Hygienic Regulation of Water Quality: Formation and Prospects)
57. Krasovsky G. N., Egorova N. A. Gigienicheskie i ekologicheskie kriterii vrednosti v oblasti okhrany vodnyh ob'ektov / G. N. Krasovsky, N. A. Egorova // Gigiena i sanitariya. – 2000. – № 6. – P. 14–17.

(Hygienic and Ecological Criteria of Harmfulness in Water Protection)

58. Kul'skiy L. A., Goronovskiy I. T., Koganovskiy A. M. et al. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednykh veshchestv v vodoemakh sanitarno-bytovogo vodopol'zovaniya i rybokhozyaistvennykh vodoemakh / Spravochnik po svoystvam, metodam analiza i ochildke vody / L. A. Kul'skiy, I. T. Goronovskiy, A. M. Koganovskiy [et al.]. – Part 2. Kyiv: Naukova Dumka, 1980. – 1206 p. (Maximum Permissible Concentrations of Harmful Substances in Domestic and Fishery Water Bodies. Reference on Properties, Analysis Methods, and Water Treatment)
59. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I. Obezrazhivanie vody. Gigienicheskie i mediko-ekologicheskie aspekty. T. 2. Dioksid hlora. Odessa: TES, 2012. 604 p. (Water Disinfection. Hygienic and Medico-Ecological Aspects. Vol. 2. Chlorine Dioxide)
60. Mokienko A. V. Dioksid hlora: kriticheskiy analiz nekotorykh publikacij // Voda i vodoochysni tehnologii. – 2003. – № 3(7). – P. 68–71. (Chlorine Dioxide: Critical Analysis of Some Publications)
61. Mokienko A. V. O bezopasnosti dioksida hlora ili kriticheskiy analiz publikacij-2 // Voda i vodoochysni tehnologii. – 2006. – № 1(17). – P. 23–27. (On the Safety of Chlorine Dioxide or Critical Analysis of Publications-2)
62. Mokienko A. V. O bezopasnosti dioksida hlora: eksperimental'noe, analiticheskoe i kontseptual'noe obosnovanie / A. V. Mokienko // Voda i vodoochysni tehnologii. – 2008. – № 6(30). – P. 33–39. (On the Safety of Chlorine Dioxide: Experimental, Analytical, and Conceptual Justification)

63. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I. *Hlority v pit'evoy vode (obzor literatury i rezul'tatov sobstvennyh issledovaniy)* / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko // *Pitevaya voda*. – 2004. – № 6. – P. 17–22. (*Chlorites in Drinking Water: Literature Review and Own Research Results*)
64. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I., Nasibullin B. A. *Dioksid hlora i pit'evaya voda: k obosnovaniyu bezvrednosti (soobshchenie 1)* / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko, B. A. Nasibullin // *Sovremennye problemy toksikologii*. – 2008. – № 1. – P. 42–45. (*Chlorine Dioxide and Drinking Water: Justification of Safety (Report 1)*)
65. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I., Nasibullin B. A. *Dioksid hlora i pit'evaya voda: k obosnovaniyu bezvrednosti (soobshchenie 2) Hlority kak proizvodnye dioksida hlora* / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko, B. A. Nasibullin // *Sovremennye problemy toksikologii*. – 2008. – № 2. – P. 51–54. (*Chlorine Dioxide and Drinking Water: Justification of Safety (Report 2). Chlorites as Derivatives of Chlorine Dioxide*)
66. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I., Nasibullin B. A. *Dioksid hlora i pit'evaya voda: k obosnovaniyu bezvrednosti (soobshchenie 3) Ocenka znachimosti hloratov kak proizvodnyh dioksida hlora* / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko, B. A. Nasibullin // *Sovremennye problemy toksikologii*. – 2008. – № 3. – P. 28–32. (*Chlorine Dioxide and Drinking Water: Justification of Safety (Report 3). Assessment of the Significance of Chlorates as Chlorine Dioxide Derivatives*)
67. Mokienko A. V. Toksikologo-gigienicheskoe obosnovanie bezvrednosti dioksida hlora kak sredstva

- obezrazhivaniya vody (obzor literatury i rezul'tatov sobstvennyh issledovaniy) / A. V. Mokienko // *Gigiena naselennyh mest.* – 2008. – Vol. 52. – P. 75–86. (Toxicological-Hygienic Justification of Chlorine Dioxide Safety as a Water Disinfectant)
68. Petrenko N. F., Mokienko A. V. Hlority v pit'evoy vode: toksikologo-gigienicheskie, tehnologicheskie, analiticheskie aspekty / N. F. Petrenko, A. V. Mokienko // *Proc. II Int. Congr. Voda, napitki, soki.* – Moscow, 2004. – P. 101–102. (Chlorites in Drinking Water: Toxicological-Hygienic, Technological, Analytical Aspects)
69. Petrenko N. F., Mokienko A. V. *Aspekty bezopasnosti pit'evoy vody, obezrazhennoy dioksidom hlora* / N. F. Petrenko, A. V. Mokienko // *Proc. Int. Sci.-Pract. Conf. Voda, napitki, soki.* – Moscow, 2005. – P. 45–49. (*Aspects of Safety of Drinking Water Disinfected with Chlorine Dioxide*)
70. Mokienko A. V., Petrenko N. F., Gozhenko A. I. *Toksikologicheskaya ocenka vliyaniya dioksida hlora i ego proizvodnyh na organizm* / A. V. Mokienko, N. F. Petrenko, A. I. Gozhenko // *Proc. III Int. Water Forum Aqua Ukraine* – 2005, Kyiv. – Kyiv, 2005. – P. 219–222. (*Toxicological Assessment of the Effect of Chlorine Dioxide and Its Derivatives on the Organism*)
71. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A., & Boston, J. (1982). Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 47–55.
72. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4), 277–284.

73. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D., & Bull, R. J. (1984). The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(4).
74. Couri, D., Abdel-Rahman, M. S., & Bull, R. J. (1982). Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. *Environmental Health Perspectives*, 46, 13–17.
75. Heffernan, W. P., Guion, C., & Bull, R. J. (1979a). Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 1487–1499.
76. Harrington, R. M., Romano, R. R., Gates, D., & Ridgway, P. (1995). Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(1), 21–33.
77. Ma, J.-W., Huang, B.-S., Hsu, C.-W., Peng, C.-W., Cheng, M.-L., Kao, J.-Y., Way, T.-D., Yin, H.-C., & Wang, S.-S. (2017). Efficacy and safety evaluation of a chlorine dioxide solution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, 329. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030329>
78. Xu, Q., Zhang, G., & Wu, L. (2006). Study on subchronic toxicity of chlorine dioxide and by-products in water. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 41, 1347–1353. <https://doi.org/10.1080/10934520600657016>
79. World Health Organization. (2016). Chlorine dioxide, chlorite, and chlorate in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality (WHO/FWC/WSH/16.49). <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/chlorine-dioxide-chlorite-chlorate-background-document.pdf>
80. Gill, M. W., Swanson, M. S., Murphy, S. R., & Bailey, G. P. (2000). Two-generation reproduction and

- developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 20, 291–303.
81. National Toxicology Program (NTP). (2005). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) (NTP TR 517). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr517.pdf
 82. Department for Environment, Food & Rural Affairs. (2019). *Chlorate in drinking water* (Defra WT2209, DWI70/2/316). Cranfield Water Science Institute.
 83. California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, Human Health Assessment Branch. (2024). *Summary of toxicological data: Sodium chlorate* (Original 12/8/98; Revised 7/23/24, T240723).
 84. European Parliament and Council. (2020, December 16). *Directive (EU) 2020/2184 on the quality of water intended for human consumption*. <https://lawthek.eu/detail/d7a5c23d-6ca3-4a5a-b6a2-96e6fd6264b7/en/SINGLE>
 85. Mokienko A. V. Kachestvo pit'evoy vody: obosnovannoe normirovanie ili bessmyslennaya aggravyaciya // Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. – 2021. – № 4(66). – P. 7–18. (Drinking Water Quality: Justified Regulation or Meaningless Aggravation)
 86. European Commission. (2017). Proposal for a directive of the European Parliament and of the Council on the quality of water intended for human consumption (recast). Brussels, 1.2.2018 COM(2017) 753 final 2017/0332 (COD).

87. Prokopov V. O., Lipovetska O. B., Kulish T. V., Sobol V. A., Kostyuk V. A., Bondarchuk A. Yu. *Vykorystannya dioksidu hlora u tekhnologiyi pidhotovky pytnoyi vody na Dniprovskomu vodoprovodi m. Kyieva // Dovkillia ta zdorovia*. – 2018. – № 4. – P. 15–19. (*Use of Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment Technology at the Dnipro Water Supply, Kyiv*)
88. Bondarchuk O. V., Shakhnovskiyi A. M., Spasyonova L. M., Mokienko A. V. Protsesy znezarzhennya vody dioksydom hlora: eksperimental'no-statystyches'ke modeliuvannya // Vodopostachannya i vodovidvedennya: proektuvannya, budivnytstvo, ekspluatatsiya, monitorynh / collab. monograph from VI Int. Sci.-Tech. Conf. – Kyiv: NGO “MNG”, 2025. – P. 121–136. (Processes of Water Disinfection by Chlorine Dioxide: Experimental-Statistical Modeling)
89. Derzhavni sanitarni normy i pravyla «Pokaznyky bezpechnosti ta okremi pokaznyky yakosti pytnoyi vody v umovakh voyennogo stanu ta nadzvychaynyh sytuatsiy inshogo kharakteru». Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy 22 kvitnya 2022 № 683. Zareyestr. v Ministerstvi yurystytsiyi Ukrainy 25 travnya 2022 № 564/37900. URL: https://moz.gov.ua/uploads/7/37104-dn_683_22_04_2022_dod.pdf (State Sanitary Norms and Rules “Safety Indicators and Individual Quality Indicators of Drinking Water under Martial Law and Emergency Situations”)
90. Market.us. (2024, September). Global chlorine dioxide market by form (gas, liquid, solid), by type (drinking water, waste water, swimming water, cooling water), by application, by end-use, by region and companies: Industry segment outlook, market assessment,

- competition scenario, trends and forecast 2024–2033 (Report ID: 129286). <https://market.us/report/chlorine-dioxide-market/>
91. Lenntech. (n.d.). *Regulation of drinking water disinfection in the EU*. <https://www.lenntech.de/prozesse/desinfektion/regulation-drinking-water-disinfection-eu.htm>
 92. Wricke, B., Bornmann, K., Schmidt, W., & Nüske, G. (2018). Chloratkonzentration in Trinkwässern in Deutschland [Chlorate concentration in drinking water in Germany]. *DVGW energie|wasser-praxis*, 03, 42–47.
 93. Zanetti, M., Godio, A., Gilardi, F., Binetti, R., & Laureri, C. (2008). Chlorine dioxide by-products predictive models for drinking water oxidation treatment. *Water Science & Technology: Water Supply*, 8(3), 331–338.
 94. Elmadfa, I., & Meyer, A. L. (2015). Patterns of drinking and eating across the European Union: Implications for hydration status. *Nutrition*, 73(S2), 141–147. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv034>
 95. European Food Safety Authority. (2014). *EFSA comprehensive food consumption database*. <http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb>
 96. O'Connor, L., Walton, J., & Flynn, A. (2013). Water intakes and dietary sources of a nationally representative sample of Irish adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 27, 550–556.
 97. European Food Safety Authority. (2014). *EFSA concise European food consumption database*. <http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb>
 98. Sichert-Hellert, W., & Kersting, M. (2004). Home-made carbonated water and the consumption of water

- and other beverages in children and adolescents: Results of the DONALD study. *Acta Paediatrica*, 93, 1583–1587.
99. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2008). *Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the sixty-eighth meeting of JECFA* (II. International Programme on Chemical Safety). 479 pp.
 100. Walpole, S. C., Prieto-Merino, D. E., Cleland, J., Stevens, G., Roberts, I., et al. (2012). The weight of nations: An estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*, 12, 439. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-439>
 101. Majid, S., Reus, A., Hoondert, R., Blokker, M., Dash, A., Houtman, C., Schriks, M., & Dingemans, M. M. L. (2025). A framework for evaluating less-than-lifetime exposures: Advancing toxicological risk assessment for drinking water quality. *Archives of Toxicology*, 99, 3147–3168. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04061-9>
 102. Tverdostup, M. (n.d.). *Shifting patterns of migration in Europe: New source countries, old challenges* (36 pp.). <https://wiiw.ac.at/shifting-patterns-of-migration-in-europe-new-source-countries-old-challenges-dlp-6915.pdf>
 103. Humble, J. (2016). *MMS health recovery guidebook* (326 pp.). ISBN 0990894533, 9780990894537
 104. Mokienko A. V., Petrenko N. F. Dioksid hlora kak sredstvo profilaktyky i lecheniya zabolevanij // Byulleten XVII chteniy im. V. V. Podvysotskogo, Odessa, May 24–25, 2018. Vol. 2. – P. 72–74. (Chlorine Dioxide as a Means of Disease Prevention and Treatment)

105. Liester, M. B. (2021). The chlorine dioxide controversy: A deadly poison or a cure for COVID-19? *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 13(2), 13–21. <https://doi.org/10.5897/IJMMS2021.1461>
106. Dudek-Wicher, R., Brożyna, M., Paleczny, J., Mączyńska, B., Dudek, B., Migdał, P., Dołowacka-Jóźwiak, A., Fischer, J., & Junka, A. (2025). Antimicrobial properties and toxicity challenges of chlorine dioxide used in alternative medicine. *Scientific Reports*, 15, 18267. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01852-z>
107. Burela, A., Hernández-Vásquez, A., Comandé, D., Peralta, V., & Fiestas, F. (2020). Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: A systematic review. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(4), 605–610. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6330>
108. Lardieri, A., Cheng, C., Jones, C., & McCulley, L. (2020). Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clinical Toxicology*, 59(5), 448–449. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1818767>
109. Brandariz-Núñez, D., Balado-Alonso, A. M., De La Cámara-Gómez, M., Fandiño-Orgueira, J. M., & Martín-Herranz, M. I. (2022). Toxicity induced by chlorine dioxide. *Farmacia Hospitalaria*, 46(5), 308–310.
110. Arellano-Gutiérrez, G., Aldana-Zaragoza, E. H., & Pérez-Fabián, F. (2021). Intestinal perforation associated with chlorine dioxide ingestion: An adult chronic consumer during COVID-19 pandemic. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 14(6), 1655–1660. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01527-y>

111. Mokienko A. V., Bondarchuk O. Yu., Spasyonova L. M. Obgruntuvannya bezpechnosti hlorytiv ta hlorativ yak pokhidnyh dioksydu hlora pry ochyshchenni ta znezarazhennyi pytnoi vody // Chysta voda: fundamentalni, prykladni ta promyslovi aspekty (Nov 9–10, 2023, Kyiv). Proc. VIII Int. Sci.-Pract. Conf. – Kyiv, 2023. – P. 118–121. (Justification of the Safety of Chlorites and Chlorates as Derivatives of Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment and Disinfection)
112. Prokopov V. O., Lipovetska O. B. et al. Nebezpechni hloryty u pitnyi vodi: utvorennia ta vydalennia z vykorystanniam dioksydu hlora u tekhnolohiyi vodopidgotovky // Environment & Health. – 2023. – № 1. – P. 43–50. DOI: 10.32402/dovkil2023.01.043 (Hazardous Chlorites in Drinking Water: Formation and Removal Using Chlorine Dioxide in Water Treatment Technology)
113. Prokopov V. O., Lipovetska O. B., Kulish T. V. Doslidzhennia vmistu v obrobeniy dioksydom hlora Dniprovskoyi pytnoi vody hlorytiv ta otsinka yikh nebezpeky dlya zdorov'ya vodospozhyvachiv // Environment & Health. – 2024. – № 3. – P. 48–56. DOI: 10.32402/dovkil2024.03.048 (Investigation of Chlorite Content in Dnipro Drinking Water Treated with Chlorine Dioxide and Assessment of Their Health Risks for Consumers)
114. Prokopov V. O., Lipovetska O. B., Kulish T. V., Sobol V. A. Ukrayinsky dosvid zastosuvannya dioksydu hlora v tradytsiyniy tekhnolohiyi pidhotovky pytnoi vody z poverhnevoho dzherela // Aktual'ni pytannia hromads'koho zdorov'ya ta ekolohichnoi bezpeky Ukrayiny (19th Marzeievski readings) – 2024. – Vol. 24. – P. 114–115. (Ukrainian Experience of Using

Chlorine Dioxide in Traditional Drinking Water Treatment from Surface Sources)

115. Tsytsyruk V. S., Tomashevskaya L. A., Kravchun T. Ye., Didyk N. V. Doslidzhennya biologichnyh efektyv vplyvu pytnoi vody z riznym vmistom hlorytiv v eksperimental'nyh doslidzhennyah na laboratornyh tvarynakh // Aktual'ni pytannya hromads'koho zdorov'ya ta ekolohichnoyi bezpeky Ukrainy (19th Marzeievski readings) – 2024. – Vol. 24. – P. 115–116. (Study of Biological Effects of Drinking Water with Different Chlorite Levels in Experimental Studies on Laboratory Animals)
116. Didyk N. V., Tomashevskaya L. A., Tsytsyruk V. S. Vplyv riznyh kontsentratsiy chlorativ u pitnyy vodi na biohimichni pokaznyky piddoslidnyh tvaryn pid chas khronichnoho eksperymentu // Aktual'ni pytannya hromads'koho zdorov'ya ta ekolohichnoyi bezpeky Ukrainy (19th Marzeievski readings) – 2024. – Vol. 24. – P. 116–117. (Effect of Different Chlorate Concentrations in Drinking Water on Biochemical Indicators of Experimental Animals during Chronic Exposure)
117. Tomashevskaya L. A., Kravchun T. Ye., Tsytsyruk V. S. *Chloraty v pitnyy vodi ta yikh vplyv na systemu krovi // Naukove povidomlennya pro novovvedennya v systemi okhorony zdorov'ya*. Kyiv: Instytut hromads'koho zdorov'ya im. O. M. Marzeieva NAMN Ukrainy, 2024. – 4 p. (*Chlorates in Drinking Water and Their Effect on the Blood System*)
118. McCauley, P. T., Robinson, M., Daniel, F. B., & Olson, G. R. (1995). The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18, 185–199.

119. Zorina O. V., Surmasheva O. V., Polka O. O., Mavrykin Ye. O. Otsinka ryzykiv pry vzhyvanni pitnoyi vody, obrobenoyi dioksydom hlora, ta upravlinnya nymy v krayinah YES ta Ukrayini dlya zakhystu zdorov'ya naseleण्या // Medychni perspektyvy. – 2023. – Vol. 28, № 4. – P. 181–189. (Risk Assessment and Management of Drinking Water Treated with Chlorine Dioxide in the EU and Ukraine for Public Health Protection)
120. Mokienko A. V. Vodne zakonodavstvo Nimchyny. Voda v kharchoviy promyslovosti ta zakladah industrii hostynnosti: Zbirnyk materialiv XIV Vseukrayinskoyi naukovopraktychnoi internetkonferentsiyi, 24–25 bereznya 2025, Odesa, ONTU. – Odesa: ONTU, 2025. – 227 p. – P. 212–215. (Water Legislation of Germany. Water in the Food Industry and Hospitality Institutions: Collection of Materials of the XIV All-Ukrainian Scientific-Practical Internet Conference)
121. *Natsional'na dopovid' pro yakist' pytnoyi vody ta stan pytnogo vodopostachannya v Ukrayini u 2024 rotsi.* Kyiv, 2025. – 449 p. URL: <https://mindev.gov.ua/storage/app/sites/1/uploaded-files/nacionalna-dopovid-pro-iakist-pitnoyi-vodi-ta-stan-za-2024-rik.pdf> (*National Report on Drinking Water Quality and Water Supply Status in Ukraine in 2024*)
122. Mokienko A. V. *Aktual'ni vodni problemy. Innovatsiyini vodni tekhnolohiyi. Kurs lektsiy.* 2024. – 378 p. URL: https://eprints.oa.edu.ua/id/eprint/9457/1/Aktualni_vodni_problemy.pdf (*Current Water Problems. Innovative Water Technologies. Lecture Course*)



Андрій Вікторович Мокієнко, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри громадського здоров'я та фізичного виховання Національного університету «Острозька академія»; старший науковий співробітник Державної наукової установи «Центр морської геології, геоecології та осадового рудоутворення Національної академії наук України», м. Київ; доцент кафедри медсестринства і громадського здоров'я Приватного вищого навчального закладу «Медико-природничий університет», м. Миколаїв.

Основні напрямки наукових досліджень: гігієнічні, біологічні, технологічні, токсикологічні, епідеміологічні, медико-екологічні аспекти водопостачання і водовідведення об'єктів комунального господарства і транспорту, використання і охорони природних лікувальних ресурсів; експертиза поверхневих, мінеральних, питних вод, водоочисного устаткування; питання регламентації технологій обробки, розливу, контролю і нормування якості фасованих мінеральних і питних вод; проблеми лікарняних інфекцій.

Автор і співавтор понад 900 наукових праць, у тому числі 25 монографій, 9 фрагментів монографій, підручника (у двох томах), 5 навчальних, 3 учбових посібників, 2 курсів лекцій, присвячених основним питанням гігієни та медичної екології, зокрема водопостачання та водовідведення, використання природних лікувальних ресурсів, лікарняних інфекцій.

Автор фундаментальних та прикладних концепцій та гіпотез: персистувально-мультиваріантного ризику патогенів питної води; формування мультиантибіотикобіоцидорезистентності на основі принципів супрамолекулярної хімії; обґрунтування важливості гормезису як ключової ланки формування резистентності мікроорганізмів до хлору; гіпотези щодо трансформування бактерій під впливом надницького впливу факторів довкілля; переформатування ролі біоплівки від антагонізму до синергізму з людиною; механізму формування у водному середовищі органомінеральних комплексів ціанотоксинів із катіонами важких металів як нового класу ксенобіотиків; математичного моделювання впливу води поверхневих водойм як фактора ризику на здоров'я населення; пропозиції щодо скасування аграшованого нормування кремнію та магнію у питній воді; концепції токсико-, пато- та соціогенезу; нових підходів щодо визначення детермінант здоров'я як системоутворювальних чинників громадського здоров'я; обґрунтування перегляду нормативів вмісту хлоритів і хлоратів у питній воді після очищення та знезараження діоксидом хлору.

Співзасновник (із проф. С.Е. Шибановим) нового наукового напрямку «Рекреаційна екогігієна».

Засновник та науковий редактор журналу «Вода: гігієна та екологія» (видавався із 2013 по 2019 рр.).

