



Издается с июля 1993 г.

Выходит 1 раз в 2 месяца

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Сидорин Г.И., Фролова А.Д., Луковникова Л.В. Теоретические основы современного биомониторинга в трудах Н.В.Лазарева и его школы (к 110-летию со дня рождения)	2
Суханов В.А., Саприн А.Н., Калинин Е.В., Абилев С.К., Пирюзян Л.А. Роль метаболического статуса организма в восприимчивости к токсическому и мутагенному воздействию полициклических ароматических углеводородов (исследования на инбредных линиях мышей)	6
Китикова Н.В., Половинкин Л.В., Ушков А.А., Шашкова И.Л., Ратько А.И., Половинкина Т.И., Сороко Л.И., Ежелева С.Н. Корректирующее действие препаратов фосфатов кальция при экспериментальной свинцовой интоксикации	11
Доркина Е.Г., Гаврилин М.В., Бокарева С.Ю., Саджая Л.А., Терехов А.Ю., Огурцов Ю.А. Изучение эффективности применения препарата «Урокам» при экспериментальном токсическом поражении почек	16
Силкина Н.И., Микряков В.Р. Влияние сублетальных концентраций ионов кадмия на некоторые показатели липидного обмена рыб	20
Эльбекьян К.С. Влияние мелатонина на биохимические показатели токсичности солей тяжелых металлов при внутрибрюшинном введении крысам	24
Базельюк Л.Т. Оценка цитоморфологических изменений в эндокринных органах экспериментальных животных при комплексном воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузки	27
Сираева З.Ю., Захарова Н.Г., Ильинская О.Н., Гарусов А.В. Токсикологическая оценка нового протравителя семян зерновых культур биофунгицида бацизулин	30
Юбилейные даты	
<i>Лев Николаевич Сернов</i> (к 50-летию со дня рождения)	36
<i>Поздравляем</i>	37
СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ	37
<i>Памяти коллеги</i>	39
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Монографии международного агентства по изучению рака (МАИР) по оценке канцерогенной опасности химических соединений для человека (том 84)	40
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ	41
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам	43
Новые гигиенические нормативы для атмосферы населенных мест	44
Информация	48
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 67)	50

Sidorin G.I., Frolova A.D., Lukovnikova L.V. Theoretical basis of modern biomonitoring in works by Lazarev and of his school (in commemoration of his 110 th anniversary)	2
Sukhanov V.A., Saprin A.N., Kalinina Ye.V., Abilev S.K., Piruzyan L.A. Role of the organism metabolic status in susceptibility to toxic and mutagenic effects posed by polycyclic aromatic hydrocarbons (investigations on inbred strains of mice)	6
Kitikova N.V., Polovinkin L.V., Ushkov A.A., Shashkova I.L., Ratko A.I., Polovinkina T.I., Soroko L.I., Yezheleva S.N. Corrective action of calcium phosphates preparations at experimental lead intoxication	11
Dorkina Ye.G., Gavrilin M.V., Bokareva S.Yu., Sadzhaya L.A., Terekhov A.Yu., Ogurtsov Yu.A. Investigation of efficacy of using the preparation «Urokam» at experimental toxic affection of kidneys	16
Silkina N.I., Mikryakov V.R. Influence of sub-lethal concentrations of cadmium ions on some parameters of lipid exchange in fish	20
Elbekyan K.S. Impact of melatonin on biochemical indicators of toxicity of heavy metals salts at intraperitoneal administration to rats	24
Bazelyuk L.T. Assessment of cytomorphologic changes in endocrine organs of experimental animals at exposure to joint impact of coal dust and physical load	27
Sirayeva Z.Yu., Zakharova N.G., Ilyinskaya O.N., Garusov A.V. Toxicological assessment of batsizulin biofungicide. a new seed disinfectant for grain-crops	30
Anniversaries	
<i>Lev Nikolayevich Sernov</i> (in commemoration of his 50th anniversary)	36
<i>Our congratulations</i>	37
CONGRESSES, CONFERENCES, MEETINGS	37
<i>In memory of our colleague</i>	39
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES	
Monographs of the International Agency for Research on Cancer (IARC) on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans (vol. 84)	40
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances	41
New publications on toxicology and related disciplines	43
New hygienic standards in the atmospheric air of residential areas	44
Information	48
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 67)	50

УДК 57 (092 Лазарев)

Г.И.Сидорин, А.Д.Фролова, Л.В.Луковникова

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОГО БИОМОНИТОРИНГА В ТРУДАХ Н.В.ЛАЗАРЕВА И ЕГО ШКОЛЫ (к 110-летию со дня рождения)

ФГУН «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора,
С.-Петербург

Излагаются основополагающие направления теоретических исследований выдающегося ученого профессора Н.В.Лазарева, послужившие основой для развития современного биомониторинга химических веществ.

Ключевые слова: Н.В.Лазарев, биомониторинг, токсикология, биомаркеры.

Более 70-ти лет назад заслуженным деятелем науки РСФСР, профессором Н.В.Лазаревым были сформулированы многие фундаментальные теоретические положения, объясняющие закономерности процессов поступления, накопления и превращения ядов в организме, которые в дальнейшем получили развитие в работах его учеников и последователей, посвятивших себя исследованию «судьбы ядов», фармако-, токсикокинетики, поиску биомаркеров экспозиции и так называемых маркеров реагирующих систем в современной интерпретации.

Еще в 30-е годы прошлого столетия, создавая учение о наркотиках и наркозе, Н.В.Лазарев обратил внимание на то, что все газы и пары обнаруживают свое действие в организме только после абсорбции. Им было впервые показано, что наркотическое действие определяется не абсолютным количеством вещества во вдыхаемом воздухе, прошедшим через легкие, а его концентрацией в крови. Развитие этой идеи до современного представления о поступлении, распределении и выведении из организма газов и паров химических веществ можно найти в трудах Н.В.Лазарева и работах его учеников: Г.В.Гершуни, А.И.Брусиловская [10]; А.И.Брусиловская, Н.В.Лазарев [5]; Н.В.Лазарев [14, 15, 18]; А.И.Брусиловская [1, 2, 3]. За рубежом эта проблема нашла отражение в публикациях Ф.Флюри, Ф.Церник [25], С. Ларр [31], Е. М. Раррер et al. [32] и др.

Благодаря экспериментальным исследованиям Н.В.Лазарева в настоящее время общепринятым стало утверждение о переходе чужеродных для организма парообразных и газообразных веществ из альвеолярного воздуха в кровь преимущественно по законам простой диффузии [15, 16]. Именно в работах Н.В.Лазарева и его учеников было показано, что между величиной коэффициента распределения кровь/воздух *in vivo* и коэффициентом раство-

римости этих же веществ в крови *in vitro* наблюдается почти полное количественное совпадение, которое не зависит от внешних концентраций и времени экспозиции. В дальнейшем справедливость гипотезы Н.В.Лазарева была подтверждена для всех летучих веществ с различными физико-химическими свойствами (этиловый эфир, бензол, толуол, бензин и др.) и показана возможность ориентировочного суждения о сорбционной емкости крови для веществ с неизвестным коэффициентом кровь/воздух по величине (λ), т.е. по величине коэффициента растворимости в воде [10]. Одновременно было обращено внимание на то, что для веществ, хорошо растворимых в жирах, на величину коэффициента распределения кровь/воздух, влияют присутствие гемоглобина, белков плазмы и белковых структур форменных элементов крови, которые увеличивают по сравнению с водой способность крови абсорбировать пары жирорастворимых веществ [1, 2, 4, 16]. Наряду с этим, как подчеркивал в своих работах Н.В.Лазарев, на процессы сорбции оказывают также влияние физиологические параметры организма, такие как – величина легочной вентиляции и скорость кровообращения, а также физическая нагрузка и наличие вредных привычек.

Под пристальным вниманием Н.В.Лазарева постоянно находились исследования по изучению в организме процессов поступления, распределения, превращения и выведения промышленных ядов во времени, т.е. проблемы токсикокинетики. В монографии «Основы промышленной токсикологии» [15] Н.В.Лазарев впервые в обобщенном виде представил закономерности поступления промышленных ядов в организм, согласно которым уровень химических веществ в крови при постоянной концентрации их во вдыхаемом воздухе нарастает по экспоненциальному закону. Давление (концен-

трация) вещества, растворенного в крови, также экспоненциально увеличивается, приближаясь к парциальному давлению (концентрации) вещества во вдыхаемом воздухе. Одновременно разность между ними экспоненциально уменьшается вплоть до нуля, характеризуя момент наступления насыщения организма ядом – фазы динамического равновесия. При этом, скорость наступления насыщения организма тем больше, чем ниже коэффициент распределения кровь/воздух. Иначе говоря, чем более выражена способность вещества переходить из окружающей среды в биологические среды организма, тем данный процесс насыщения веществом более продолжителен и наоборот. Экспериментальные исследования Н.В.Лазарева показали, что задержка вещества в организме, определяемая разностью концентраций во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, также подчиняется экспоненциальному закону и является зеркальным отражением накопления вещества в крови [15]. Установленная Н.В.Лазаревым экспоненциальная зависимость процессов сорбции и накопления в крови в большей степени отражает поступление веществ, скоростью метаболизма которых можно пренебречь. Последующие исследования И.Д.Гадаскиной и В.А.Филова дополнили и расширили представление об этих процессах. Ими было показано, что для веществ, быстро подвергающихся превращениям в организме, насыщение ядом наступает значительно быстрее, а вид кривой его накопления приближается к прямой [6, 7, 24].

Не менее интересны работы Н.В.Лазарева, в которых получило обоснование представление о распределении веществ в организме после сорбции. Было показано, что на первом этапе этого процесса имеет место динамическое распределение, обусловленное, прежде всего, интенсивностью кровоснабжения тканей и органов, на втором – статическое распределение, связанное с метаболическими особенностями тканей, определяющими в значительной степени их сорбционную емкость.

В поисках общих закономерностей понимания проявлений повреждающего действия химических веществ Н.В.Лазарев ведущую роль отводил показателям липофильности, определяемым коэффициентами распределения (масло/вода, октанол/вода), значимость которых в настоящее время была отмечена в материалах Стокгольмской конвенции по СОЗ, а их граничные величины приняты как обязательные параметры ($\log K_{ow}$), характеризующие токсические свойства и реальную опасность химических загрязнителей [12, 13].

Одним из первых исследователей Н.В.Лазарев обратил внимание на то, что метаболизм чужеродных соединений в организме имеет общую направленность. Сопоставив физико-химические свойства исходных веществ и их метаболитов, Н.В.Лазарев установил, что превращение чужеродных веществ в организме направлено на увеличение растворимости (полярности) в воде. Именно в работе Н.В.Лазарева и Т.В.Старицыной впервые было показано, что «превращение ядов в организме в огромном большинстве приводит к увеличению полярности веществ, чаще всего, способствуя ослаблению биологического действия метаболитов по отношению к исходной молекуле» [17]. Позднее эти исследования были подтверждены и дополнены. Было показано, что элиминация химических веществ действительно связана с изменениями физико-химических характеристик метаболитов. Липидорастворимые вещества, проходя этап ферментативного превращения исходного продукта с участием микросомальных ферментов в водорастворимые полярные метаболиты, выводятся из организма через почки [9, 20, 23, 26, 33]. Таким образом, установленная Н.В.Лазаревым теоретическая зависимость направленности метаболических процессов явилась основой современного представления о механизмах детоксикации ядов в организме и позволила объяснить уменьшение способности вещества поступать в клетку, благодаря приобретенной полярности, обеспечивающей возможность быстрого освобождения организма от яда. Эта же закономерность позволила в дальнейшем определять приоритетность биосубстратов и биомаркеров экспозиции при проведении биологического мониторинга.

Выполненные в разные годы исследования стали основой сформулированных Н.В.Лазаревым закономерностей поступления газов и паров в организм из внешней среды через дыхательные пути, согласно которым, скорость поступления химического вещества и его концентрация в крови определяется:

- растворимостью вещества в крови, показателем которой является коэффициент распределения между кровью и воздухом, равный отношению между концентрациями в крови и воздухе;
- разностью концентраций вещества во вдыхаемом воздухе и крови;
- скоростью кровообращения;
- величиной легочной вентиляции.

Изучая кинетические зависимости поведения яда в организме, Н.В.Лазарев предложил количественные критерии оценки токсичности

и опасности химических веществ. Фактически характеристики кинетических кривых, полученные в экспериментах на животных, легли в основу прогнозирования токсических концентраций (поглощенных доз) для экспонированных химическими веществами людей. Все это позволило токсикологам вплотную подойти к решению многих практических задач, среди которых можно выделить проблему биомониторинга, предназначенного для целей диагностики профессиональных интоксикаций и оценки гигиенической ситуации на производстве. На основе сведений о токсикокинетике загрязнителей были сформулированы основные критерии биомониторинга – биологические индексы экспозиции (БИЭ) и сделаны первые попытки выявления корреляций между уровнями воздействия промышленных веществ и их содержанием в биологических средах организма.

Во многом благодаря работам, выполненным Н.В.Лазаревым и его учениками по изучению закономерностей токсикокинетики ядов в организме, стали возможными современные методические подходы идентификации и количественного определения ксенобиотиков и их метаболитов в организме. В практику санитарного контроля, основанного на химическом мониторинге величин ПДК, ОБУВ, было введено новое понятие – максимально допустимая биологическая доза, которая на Пражском Международном Симпозиуме 1959 г. получила название «Предельно допустимая биологическая концентрация» (БПДК). Одновременно находит распространение термин – экспозиционная проба, также предназначенный для суждения о критической границе (пределе), характеризующей безвредное содержание яда или его метаболитов в биосредах, превышение которого является индикатором неблагоприятного производственной среды и может сопровождаться появлением признаков интоксикаций. Таким образом, зависимость «доза-эффект» получила дополнительные количественные критерии – биологические индексы экспозиции для интерпретации клинических проявлений воздействия у человека и оценки гигиенической ситуации на производстве.

В настоящее время для оценки риска воздействия химического фактора на производстве предлагается применение как химического, так и биологического мониторинга [3, 26, 27]. Биологический мониторинг обеспечивает гигиенистов и профпатологов дополнительным инструментом для оценки количества, поступившего в организм химического вещества, включая все пути (через легкие, кожу, в том числе и непрофессиональный контакт), и тем самым позво-

ляет более полно представить суммарное воздействие токсиканта для прогнозирования риска профессионального воздействия [8, 9, 19, 28, 29, 30, 34].

В последнее время для оценки риска химического воздействия стали использовать термины – биологические маркеры (Biomarkers), среди которых различают биомаркеры экспозиции (воздействия) и биомаркеры ответа (эффекта и повреждения). Если биомаркеры эффекта отражают изменения биохимических, физиологических, иммунологических а также показателей других систем и характеризуют неспецифический ответ организма на вредное действие химического фактора, то биологические маркеры экспозиции по своему смыслу приближаются к понятию биологический индекс экспозиции (БИЭ), поскольку основаны на определении самого вещества или его метаболитов в биосредах [21, 22].

Уже в 60-х годах прошлого столетия учениками Н.В.Лазарева были предприняты первые попытки обоснования биологических тестов (индексов) экспозиции в нашей стране [8, 9]. Современные публикации по использованию кинетических и метаболических критериев в токсикологической оценке химических веществ появились значительно позднее [22, 23, 26 и др.]. В отечественной практике данные биомониторинга впервые приобрели официальный статус при пересмотре ПДК_{р.з.} свинца [11], когда на уровне ПДК_{р.з.} стало обязательным определение свинца в крови с указанием величин, превышение которых недопустимо. Новый комплексный подход гигиенической оценки условий труда нашел отражение в рекомендациях ВОЗ [29] и в Санитарных Правилах при работе со свинцом (СП 2.2.5.780-99).

Отдавая должное уважение огромной научной интуиции Н.В.Лазарева, его творческому наследию, следует признать необходимость дальнейшего развития его научных идей и восстановления в России утраченных позиций в решении современных проблем токсикологии.

Список литературы

1. *Брусиловская А.И. Исследования сорбции летучих наркотиков кровью. Сообщение 2. Сорбция паров толуола кровью // Фармакология и токсикология, 1939. – № 3. – С. 15.*
2. *Брусиловская А.И. Исследования о сорбции летучих наркотиков кровью. Сообщение 3. Сорбция паров гексана и гептана кровью // Там же, 1940. – № 1-2. – С. 23.*
3. *Брусиловская А.И. Исследования о сорбции летучих наркотиках кровью. Сообщение 4. Сорбция паров этилового эфира кровью. // Там же, 1942. – № 1-2. – С. 28.*

4. **Брусиловская А.И., Иконникова С.А., Крепс-Аунапу И.Ф. и др.** Сорбция газов и паров кровью // Сборник шестого Всесоюзного съезда физиологов (Токсикология, фармакология). — Тбилиси, 1937. — С. 585.
5. **Брусиловская А.И., Лазарев Н.В.** Исследование о сравнительной силе действия различных наркотиков. Сообщения 1,2. Противоречивость современных представлений о зависимости силы действия наркотиков // Физиологический журнал СССР, 1935. — Т.19. — С. 1092.
6. **Гадаскина И.Д.** Абсорбция раздражающих газов и паров в дыхательных путях // Физиологический журнал СССР, 1937. — Т. 23. — № 4. — С. 782.
7. **Гадаскина И.Д.** Задержка паров некоторых наркотиков в верхних дыхательных путях // Фармакология и токсикология, 1949. — № 4. — С. 26.
8. **Гадаскина И.Д., Гадаскина Н.Д., Филов В.А.** Определение промышленных неорганических ядов в организме. — Л.: Медицина, 1975. — 287 с.
9. **Гадаскина И.Д., Филов В.А.** Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. — Л.: Медицина, 1971. — 303 с.
10. **Гершуни Г.В., Брусиловская А.И.** // О распределении паров некоторых летучих органических веществ между альвеолярным воздухом и артериальной кровью // Физиологический журнал СССР, 1933. — Т.16. — № 5. — С. 843.
11. **Измеров Н.Ф., Корбакова А.И., Молодкина Н.Н. и др.** Новые подходы к регламентации свинца в воздухе рабочей зоны (по вопросам дискуссии на страницах журнала «Токсикологический вестник» // Гигиена и санитария, 2000. — № 5. — С. 37-40.
12. **Курляндский Б.А.** Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Российский химический журнал. Журнал Российского химического общества им.Д.И.Менделеева. Проблемы экологии, 2004. — Т. XLVIII. — № 2. — С. 8-16.
13. **Курляндский Б.А., Хамидулина Х.Х., Кудинова О.Н.** Современные тенденции промышленного развития России и токсикологические проблемы химической безопасности // Токсикологический вестник, 2005. — № 1. — С. 2-14.
14. **Лазарев Н.В.** Распределение в крови и сила действия наркотиков. Доклады АН СССР, 1936. — Т. 1. — № 5. — С. 233.
15. **Лазарев Н.В.** Основы промышленной токсикологии. Наркомздрав СССР: Медгиз, 1938. — 388 с.
16. **Лазарев Н.В.** Наркотики. — Л.: Институт гигиены труда и профзаболеваний Ленгорздравотдела, 1940. — 399 с.
17. **Лазарев Н.В., Старицына Т.В.** Опыт сопоставления физико-химических свойств органических ядов и продуктов их превращений в животном организме // Физиологический журнал СССР, 1935. — Т. 18. — № 5. — С. 834.
18. **Лазарев Н.В.** Общее учение о наркотиках и наркозе. (5 публичных лекций). — Л.: Военно-медицинская академия, 1958. — 204 с.
19. Основные показатели физиологической нормы у человека: Руководство для токсикологов / Под ред. И.М.Трахтенберга. — Киев: Авиценна, 2001. — 372 с.
20. **Пиотровски Е.** Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. — М.: Медицина, 1976. — 195 с.
21. Профессиональный риск для здоровья работающих (руководство) / Под ред. Н.Ф.Измерова, Н.И.Денисова. — М.: Тривант, 2003.
22. **Ткачева Т.А.** Биомаркеры в токсикологии и оценке риска // Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России. — М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 2003. — С. 256-258.
23. **Уланова И.П.** Кинетические и метаболические критерии в токсикологической оценке химических соединений // Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. — С. 188-216.
24. **Филов В.А.** Задержка и превращение в организме низкомолекулярных сложных эфиров // Гигиена труда и профзаболевания, 1961. — № 3. — С. 14-19.
25. **Флюри Ф., Церник Ф.** Вредные газы. Редакция химической литературы. — М.: ГОНТИ НКТП, 1938. — 350 с.
26. **Фролова А.Д., Луковникова Л.В., Чащин В.П. и др.** К проблеме мониторинга химических веществ // Медицина труда и промышленная экология, 2003. — № 8. — С. 1-6.
27. **Циркт М.** Биологическая оценка профвредностей // Профидактическая токсикология. Сборник учебно-методических материалов. Т.1. — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1984. — С. 165-185.
28. **Bernard A., Lauwerys R.** Les methodes biologiques devaluation de l'exposition aux solvants / Cahiers de Medecine du Travail, 1985. —XXII. — P. 85-91.
29. Biological Monitoring of Chemical Exposure in Workplace. Guidelines // Geneva: WHO, 1996. —V. 1. — 300 p.
30. **Elkins H.V.** Analyses of biological materials as indices of exposure to organic solvents. // Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1954. — № 9. — P. 212-221.
31. **Lapp C.** La cinetique de l'elimination des medicaments; application aux substances employees en anesthesie. //Anaesthesie at Analgesie, 1955. — № 3. — P. 4.

32. *Papper E.M. The pharmacokinetics of inhalation anaesthetic: clinical applications // Brit. J. Anaesth., 1964. – V. 36. – № 3. – P.124.*

33. *Teisinger J. et al. Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology. – Prague: SZN, 1956. – P 1-128.*

34. *TLVs and BEIs. Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. ACGIH. WORLDWIDE, 1999. – 184 p.*

Материал поступил в редакцию 09.11.05.

G.I.Sidorin, A.D.Frolova, L.V.Lukovnikova

**THEORETICAL BASIS OF MODERN BIOMONITORING IN WORKS BY LAZAREV AND OF HIS SCHOOL
(in commemoration of his 110th anniversary)**

*North-western Scientific Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Surveillance
on Consumer Rights Protection and Human Well-being, St.-Petersburg*

Are presented fundamental trends of theoretical studies carried out by Prof. N.V.Lazarev, outstanding scientist, and which laid down the foundation for the development of the contemporary biomonitoring of chemicals.

УДК 612.015.3.06:547.31

В.А.Суханов¹, А.Н.Саприн¹, Е.В.Калинина¹, С.К.Абилев², Л.А.Пирузян¹

**РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА В ВОСПРИИМЧИВОСТИ
К ТОКСИЧЕСКОМУ И МУТАГЕННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ
ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ
(исследования на инбредных линиях мышей)**

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН

²Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

Показано, что мыши линий DBA/2 и C57Black/6 обладают разной восприимчивостью к токсическому и мутагенному воздействию бенз(а)антрацена и ингибитора эпоксидгидратазы – 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)-этанона, а также к их комбинации. Разная восприимчивость мышей может быть связана с метаболическим статусом, прежде всего, с уровнями эпоксидсинтетазной активности цитохрома P-450 и эпоксидгидратазы.

Ключевые слова: токсикология, фармакогенетика, детоксикация ксенобиотиков, линейные мыши, DBA/2, C57Black/6.

Введение. Исследования последних 30 лет, в том числе полная расшифровка генома, показали, что метаболизм биотиков и ксенобиотиков в организмах млекопитающих находится в зависимости от их гено- и фенотипических особенностей, выражающихся в полиморфизме белков, в первую очередь ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (ФМДК), других защитных белков и кодирующих их синтез генов [1-12]. Главной функцией суперсемейства ФМДК, представленного множественными изоформами цитохрома P-450 (I фаза метаболизма), эпоксидгидратаз (ЭГ), глутатион S-трансфераз (GST), УДФ-глюкуронозил-трансфераз, сульфотрансфераз и других (II фаза метаболизма), является детоксикация ксенобиотиков, некоторых эндогенных метаболитов и поддержание клеточного и органного гомеоста-

за. Нарушение в результате полиморфизма ФМДК сбалансированности либо всей системы детоксикации, либо ее отдельных звеньев является причиной повышенной предрасположенности к развитию различных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Известно, что полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), широко представленные в окружающей среде, являются проканцерогенами и их метаболизм у млекопитающих проходит через стадии образования чрезвычайно активных интермедиатов типа эпоксидов и диолов ПАУ, которые могут вызывать токсичные, мутагенные и канцерогенные эффекты. Работы по оценке потенциальной опасности ПАУ в зависимости от активности системы ФМДК были начаты еще в 1970 г. Однако сложности с определением эпоксидсинтетазной ак-

тивности цитохрома Р-450 не позволяли проводить точное прогнозирование развития тех или иных патологий. Разработанная нами методика определения активности эпоксидсинтетазы [13–15], с учетом активностей ПАУ-гидроксилазы, ЭГ и GST, была положена в основу определения так называемого условного критерия метаболического статуса организма (УКМСО) [4,5]. Важность близких значений УКМСО для донора и реципиента была нами показана при пересадке лоскутов кожи [16, 17]. В данной работе исследована связь метаболического статуса организма с риском проявления токсичности и мутагенности ПАУ в модельных опытах на генетически различающихся инбредных линиях мышей.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на половозрелых самцах двух линий мышей – C57Black/6Jrap (B6) и DBA/2Jrap (D2), различающихся по значениям УКМСО (B6 > D2) [4]. При этом у мышей B6 активность ферментов II фазы метаболизма была выше, а I фазы – ниже, чем у мышей линии D2. Активность ферментов в микросомальных и цитозольных фракциях печени определяли по методикам, опубликованным ранее [4, 13-15]. Животных содержали в стандартных условиях вивария и стандартном корме. Испытуемые вещества – бенз(а)антрацен и неконкурентный

ингибитор микросомальной ЭГ – 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанон (Элдридж, США) [18], а также их смесь (1:1), вводились в/бр., в виде масляных растворов, в дозах, вызывающих хроническую и подострую токсичность. В каждой группе использовали по 10 животных – в случае введения индивидуальных веществ и по 20 особей – для смеси веществ при дозах 1, 6 и 11 мг/кг. При дозе 3 мг/кг было использовано 90 особей каждой линии мышей. Животные находились под наблюдением до 12-17 мес., в течение которых фиксировали смертность и проводили патолого-анатомическое вскрытие и морфологическое изучение органов и тканей животных. Оставшихся в живых к этому сроку мышей забивали в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ.

Мутагенность веществ и их смесей оценивали с помощью теста Эймса на индикаторном штамме *Salmonella typhimurium* TA 1538 без активации и с активацией микросомами печени мышей, как это описано ранее [19, 20].

Результаты и обсуждение. Исследование комутагенного действия химических соединений представляет интерес с практической точки зрения, поскольку человек подвергается воздействию преимущественно комбинации веществ. Известно, что мутагенный эффект ПАУ

Таблица

Мутагенная активность бенз(а)антрацена, 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанола и их комбинации на индикаторном штамме *S. typhimurium* TA 1538

Препарат	Доза, мкг/чашку	Мутагенность*	
		без активации	с активацией микросомами
Бенз(а)антрацен	1	9	125
	10	11	176
	50	10	1262
	100	12	595
2,2-Дибромо-1-(4-нитрофенил)-этанон	1	14	15
	10	24	16
	50	325	58
	100	549	230
Смесь бенз(а)антрацена и 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанола (1:1, вес.)	1 + 1	923	86
	10 + 10	55	663
	50 + 50	8	2856
	100 + 100	10	1412
<i>Контроль</i>			
Диметилсульфоксид	0,1 мл	11	15
3-Метилхолантрен	100	65	266

зависит от их метаболической активации в микросомах печени. Индукция или ингибирование отдельных ферментов, участвующих в метаболизме ПАУ, может усиливать или ослаблять их мутагенные и канцерогенные свойства. В сравнительном, межвидовом эксперименте, с использованием микросом печени нелинейных мышей и крыс, в тесте Эймса было показано, что крысы обладают более эффективной анти-мутагенной системой защиты ФМДК, чем мыши. Добавление ингибитора ЭГ – трихлорпропен оксида, приводило к усилению мутагенного эффекта бенз(а)пирена [21]. В наших опытах, ингибирование ЭГ 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этаном также приводило к увеличению мутагенного эффекта бенз(а)антрацена (табл.).

Как следует из табл., бенз(а)антрацен проявляет мутагенную активность только в результате метаболической активации, и в дозе 50 мкг/чашку увеличивает число мутантных колоний более чем в 80 раз по сравнению с контролем. 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанон индуцирует мутации у бактерий и без метаболической активации, однако, его мутагенная активность снижается в присутствии микросом. При одновременном использовании бенз(а)антрацена и 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанола для обработки индикаторных бактерий в присутствии микросом происходит увеличение их мутагенного эффекта. Так, смесь этих веществ (50+50 мкг/чашку) приводит к увеличению числа мутантных колоний почти в 200 раз по сравнению с контролем. Это является убедитель-

ным доказательством того, что ингибирование ЭГ вызывает резкое увеличение мутагенной активности бенз(а)антрацена.

В экспериментах на животных *in vivo* нами были получены данные, подтверждающие связь между генетически детерминированным метаболическим статусом линейных мышей и их устойчивостью к токсическому действию проканцерогенов. На рис. 1 приведены результаты изучения токсичности бенз(а)антрацена у мышей линий В6 и D2.

Приведенные данные свидетельствуют о более высокой чувствительности к ПАУ линии мышей В6 по сравнению с линией D2. Для линии В6 наблюдали острую токсичность со 100% летальным исходом на 14-й день при дозах бенз(а)антрацена 50 и 30 мг/кг, тогда как для линии D2 гибели животных не наблюдалось. При этих дозах мыши линии D2 погибали лишь на 3-й мес. от начала эксперимента. При более низких дозах (10, 5 и 1 мг/кг) для линии В6 гибель наблюдали до 9-ти мес. К 12 мес. количество выживших животных линии В6 составляло лишь около 25% при дозе 1 мг/кг. При других дозах ПАУ выживших животных не было, в то время как для линии D2 на 6-12 мес. количество выживших животных составляло 50% при дозе бенз(а)антрацена 10 мг/кг, 60% – при дозе 5 мг/кг и 70% – при дозе 1 мг/кг.

Совершенно противоположный эффект был получен при ингибировании активности ЭГ неконкурентным ингибитором этого фермента – 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этаном

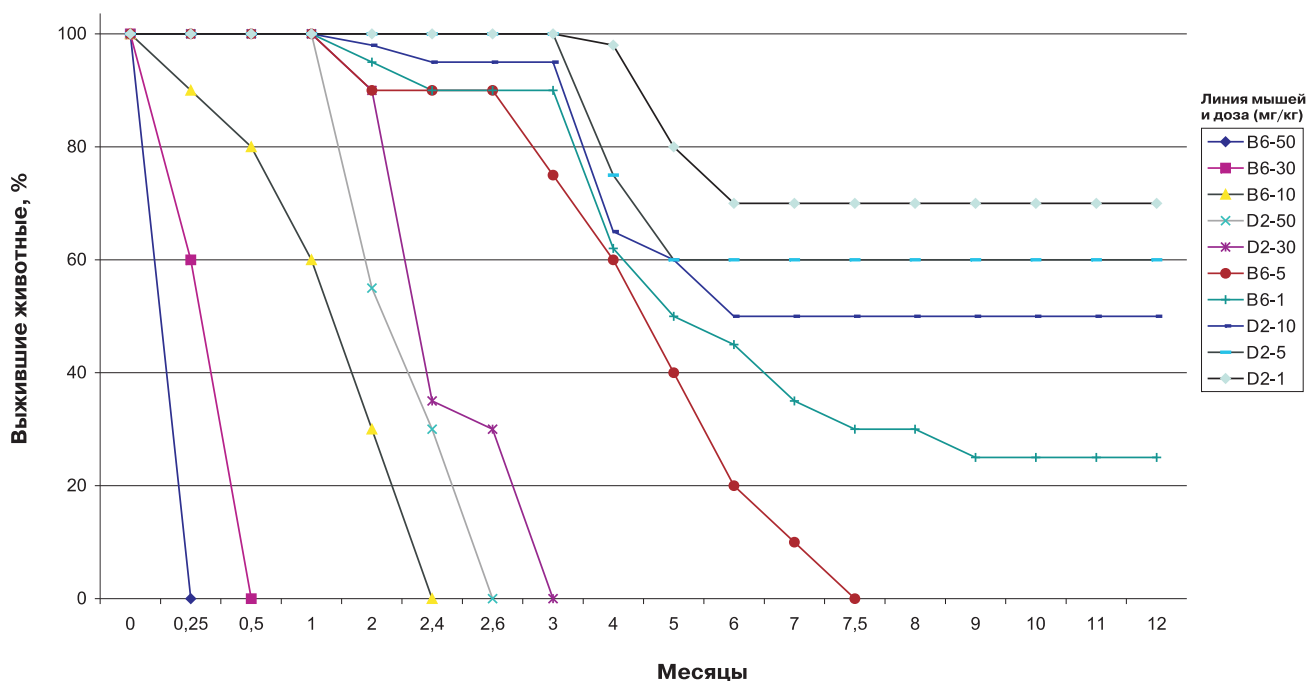


Рис. 1. Динамика устойчивости мышей линий DBA/2JРар (D2) и С57Blасk/6JРар (В6) к токсическому и мутагенному воздействию бенз(а)антрацена

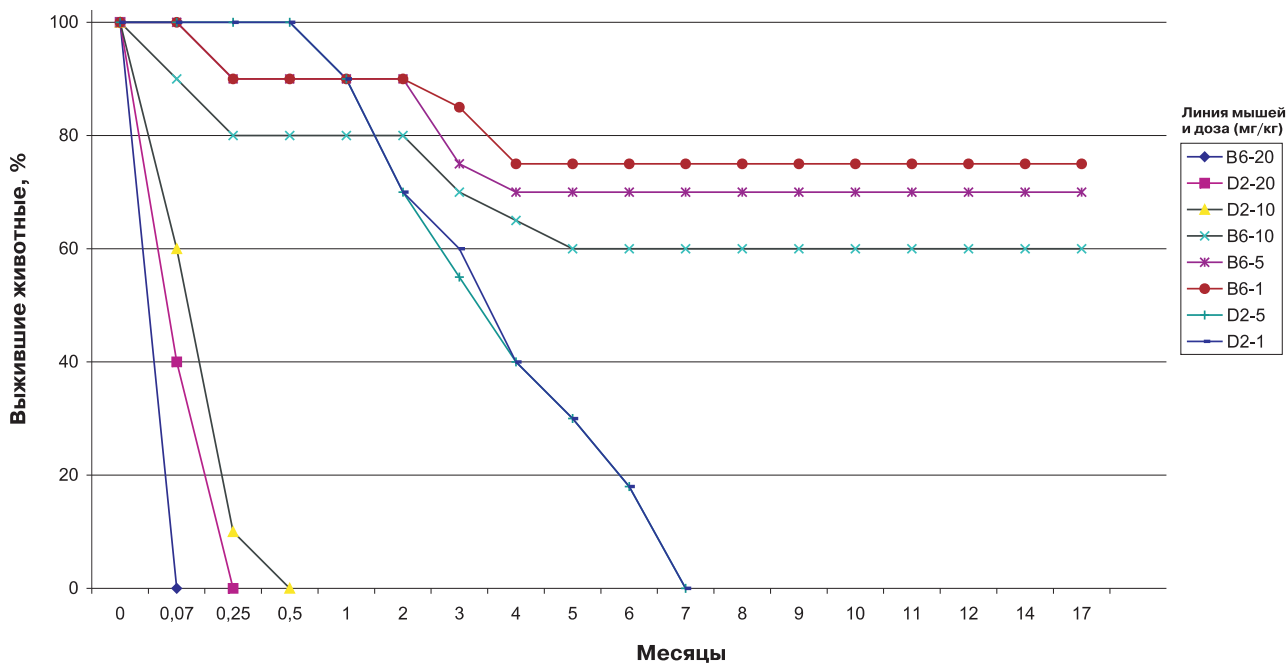


Рис. 2. Вариабельность токсичности 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)-этанона для мышей линий D2 и B6

(рис.2). Из приведенных данных следует, что это вещество проявляет острую токсичность при дозах 20 и 10 мг/кг для линий D2 и 20 мг/кг для B6 со 100% летальным исходом. Все мыши линии D2 погибли к 7 мес. при дозах 5 и 1 мг/кг, в то время как гибель мышей линии B6 прекращалась к 5 мес. и на 17 мес. количество выживших животных составляло 60% при дозе 10 мг/кг, 70% при дозе 5 мг/кг и 75% при дозе 1 мг/кг.

Ещё более значительные различия были получены при комбинированном введении ПАУ – бенз(а)антрацена и ингибитора активности ЭГ – 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанона (смесь 1:1, весовых) (рис. 3). Смесь вводилась в дозах 1, 3, 6 и 11 мг/кг. Острая токсичность при этих дозах наблюдалась, в основном, для мышей линии D2. Все мыши линии D2 погибли к 3 мес. при дозах 11, 6 и 3 мг/кг. Количество выживших животных линии D2 к 14 мес. наблюдений состави-

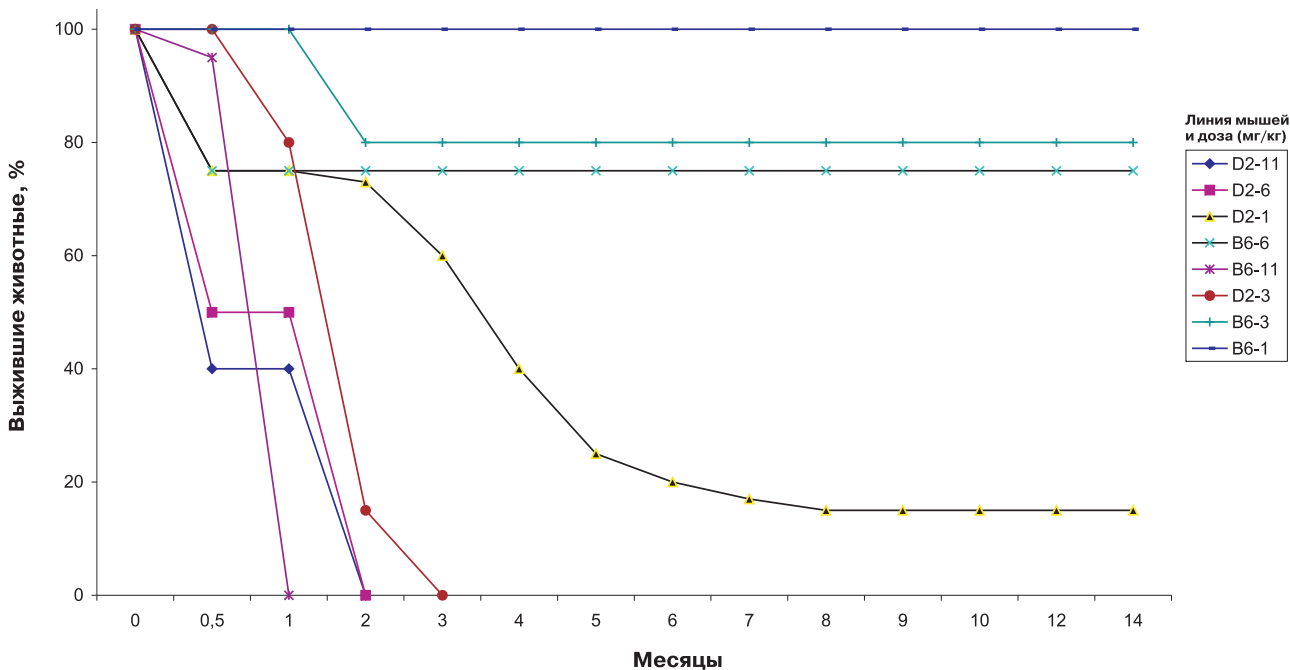


Рис.3. Селективность действия смеси бенз(а)антрацена и 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанона (1:1, весовых) на мышей линий D2 и B6

ло всего 15% при дозе 1 мг/кг, тогда как среди мышей линии В6 при этой дозе и на протяжении этого срока гибели не наблюдалось и количество выживших животных составляло 100%. Гибель мышей линии В6 при дозах 3 и 6 мг/кг прекращалась к 2 мес., и количество выживших животных к 14 мес. составляло 75% при дозе 6 мг/кг, и 80% при дозе 3 мг/кг.

Результаты патолого-анатомического вскрытия павших животных от введения смеси ПАУ с ингибитором ЭГ показали, что во всех группах мышей линии D2, получивших разные дозы и исследованные в разные сроки, обращает на себя внимание общая для них картина поражения элементов крови и кроветворной ткани: гемолиз эритроцитов, наблюдаемый в сосудах легких, печени и почек, часто с наличием гиалиновых тромбов в просвете, очаги экстрамодулярного кроветворения в печени, изменения в селезенке в виде гиперплазии лимфоидно-ретикулярной ткани с наличием очень большого количества мегакариоцитов. Все эти изменения свидетельствуют о нарушении процессов костно-мозгового кроветворения. Общая картина морфологических изменений в органах у животных линии В6, хотя и выраженная не столь значительно, сходна с изменениями, наблюдаемыми в органах мышей линии D2, и интерпретация их аналогична. Однако картина изменений в селезенке, сходная в отношении количества мегакариоцитов, резко отличается по выраженности гиперпластических процессов лимфоидно-ретикулярных элементов — у мышей линии В6 значительно выражена их редукция.

Патолого-анатомический анализ выживших животных на 14-17 мес. показал следующее: 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)этанол в дозе 1 мг/кг не вызывал каких-либо видимых изменений во внутренних органах мышей линии В6, а при дозах 5 и 10 мг/кг у 30% животных была выявлена атрофия селезенки, увеличенная печень, изменения почек, гипертрофированный мочевой пузырь. Бенз(а)антрацен в дозе 1 мг/кг не вызывал каких-либо изменений внутренних органов мышей линии D2, за исключением 1 особи, у которой была обнаружена гепатома. При дозах 5 и 10 мг/кг у всех выживших животных выявлена патология, в том числе гипертрофия селезенки, опухоль тимуса, точечные образования печени и брыжейки. В группе животных, которым вводилась смесь бенз(а)антрацена с 2,2-дибромо-1-(4-нитрофенил)-этанолом в дозах 1 и 3 мг/кг, у мышей линии В6 органы — без видимых изменений, за исключением 1 мыши, у которой обнаружена внутрибрюшинная опухоль. У всех переживших к этому времени мышей линии D2, наоборот, наблюдали многочисленные опухоли лимфоузлов и печени.

Таким образом, полученные результаты ука-

зывают на связь внутривидовых генетических особенностей линейных животных с их чувствительностью к токсичным веществам. При этом состоянии системы ФМДК может определять эту чувствительность. Известно, что мыши линии В6 чувствительны к токсическому действию диметилбенз(а)антрацена при пероральном введении и к изъязвлению кожи при накожной аппликации, в отличие от мышей линии D2 [22, 23]. Полученные нами данные при в/бр. введении бенз(а)антрацена выявили высокую чувствительность мышей линии В6 к этому ПАУ, по сравнению с линией D2 (рис. 1). Это может быть связано с тем, что линия мышей В6 обладает почти в 2 раза более высокой активностью ЭГ, чем линия D2. Образующиеся из эпоксидов ПАУ дигидродиолы могут снова эпоксидироваться на цитохроме Р-450, что приводит к накоплению чрезвычайно токсичных, мутагенных и канцерогенных дигидродиол-эпоксидов ПАУ, которые уже не являются субстратами ЭГ [24]. Пониженная активность ЭГ, как в случае с мышами линии D2, может быть ингибирована значительно меньшими количествами ингибитора, что также приводит к накоплению реакционно-опасных метаболитов (рис. 2 и 3).

Заключение. Полученные данные подтверждают существование связи между генетически детерминированными индивидуальными особенностями метаболических процессов и чувствительностью к токсическому и мутагенному действию полициклических ароматических углеводородов. В этих процессах важную роль играет активность и полиморфизм системы ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков. При оценке потенциальной опасности веществ необходимо учитывать их возможное влияние (индукция или ингибирование) на активность ферментов, участвующих в их метаболизме, в том числе лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ по гранту №05-04-49799 и Программы научных исследований РАН «Фундаментальные науки — медицине».

Список литературы

1. *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies* (Licinio J., Wong M., eds.). Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany; 2002. — 559 с.
2. *Пирузян Л.А. О фармакологической метрологии // Изв. АН СССР. Сер. биол., 1990. — № 2. — С. 302-304.*
3. *Пирузян Л.А., Суханов В.А., Саприн А.Н. Прогностический фактор риска развития патологических процессов, основанный на полиморфизме ферментов метаболизма ксенобиотиков // Физиол. чел., 2000. — Т. 26. — № 2. — С. 115-123.*
4. *Пирузян Л.А., Суханов В.А., Калинина Е.В. и др. Медико-биологические аспекты метаболического портретирования // ДАН, 2001. — Т. 377. —*

С. 129-131.

5. **Пирузян Л.А., Суханов В.А., Калинина Е.В. и др.** Ферментная система метаболизма и детоксикации ксенобиотиков как основа метаболического портретирования при прогнозировании риска развития патологических процессов // *Изв. АН. Сер. биол.*, 2002. — № 2. — С. 149-154.

6. **Пирузян Л.А., Михайловский Е.М.** Метаболическое организменное популяционное конструирование онкологической патологии при генетической предрасположенности индивидуумов. Сообщение I // *Физиол. чел.*, 2001. — Т. 27. — № 3. — С. 113-121.

7. **Пирузян Л.А., Михайловский Е.М.** Метаболическое организменное популяционное конструирование онкологической патологии при генетической предрасположенности индивидуумов. Сообщение II // *Там же*, 2002. — Т. 28. — № 1. — С. 101-115.

8. **Пирузян Л.А., Михайловский Е.М.** Метаболическое организменное популяционное конструирование онкологической патологии при генетической предрасположенности индивидуумов. Сообщение III // *Там же*, 2002. — Т. 28. — № 5. — С. 103-111.

9. **Пирузян Л.А., Михайловский Е.М.** Метаболическое организменное популяционное конструирование онкологической патологии при генетической предрасположенности индивидуумов. Сообщение IV // *Там же*, 2003. — Т. 29. — № 2. — С. 118-126.

10. **Пирузян Л.А., Радкевич Л.А., Морозова Н.В.** Метаболическое этническое портретирование в стратегии подбора фармакотерапии на примере N-ацетилирования и хронических патологий печени // *ДАН*, 2003. — Т. 388. — С. 842-844.

11. **Пирузян Л.А.** Метаболический паспорт человека — основа новой стратегии в фармакологии // *Вестник РАН*, 2004. — Т. 74. — № 7. — С. 610-618.

12. **Суханов В.А., Саприн А.Н., Пирузян Л.А.** Фармакогенетические проблемы противоопухолевой терапии // *Хим. Фарм. журнал*, 2004. — Т. 38. — № 7. — С. 3-9.

13. **Сотниченко А.И., Суханов В.А., Саприн А.Н.** Микросомальный метаболизм 3,4-бензпирена. 1. Ускоренное хроматографическое разделение и идентификация метаболитов в потоке // *Хим. Фарм. журнал*, 1985. — Т. 19. — № 12. — С. 1435-1441.

14. **Сотниченко А.И., Суханов В.А., Саприн А.Н.** Микросомальный метаболизм 3,4-бензпирена. 2. Количественное определение преканцероген-

ного 7,8-диокси-7,8-дигидробензпирена // *Хим. Фарм. журнал*, 1986. — Т. 19. — № 1. — С. 28-31.

15. **Сотниченко А.И., Сердюк О.А., Старовойтов М.А. и др.** Хроматографический метод определения активности мембранной эпоксидгидролазы // *Антибиотики и мед. биотехнология*, 1985. — № 7. — С. 535-539.

16. **Шумаков В.И., Василенко В.Т., Гасанов Э.К. и др.** О роли метаболического статуса донора и реципиента в процессах приживления полнослойного кожного лоскута // *ДАН*, 2003. — Т. 388. — № 5. — С. 708-710.

17. **Шумаков В.И., Василенко В.Т., Гасанов Э.К. и др.** Значимость метаболического статуса донора и реципиента в процессах приживления полнослойного кожного лоскута по данным гистологического анализа // *Физиол. человека*, 2004. — Т. 30. — № 4. — С. 69-74.

18. **Dietze E.C.** Inhibition of Epoxide Hydrolases from human, monkey, bovine, rabbit and murine liver // *Comp. Biochem. Physiol. [B]*, 1993. — V. 104. — № 2. — P. 309-314.

19. **Ames B.N.** Simple test for carcinogenesis: combination microsomes with *Salm. Typhimurium* // *PNAS USA*, 1973. — V. 70. — P. 2281-2283.

20. **Любимова И.К., Абилов С.К., Гальберстам Н.М. и др.** Компьютерное предсказание мутагенной активности замещенных полициклических соединений // *Известия АН, сер. биол.*, 2001. — № 2. — С. 180-186.

21. **Oesch F.** Antimutagenesis by shift in monoxygenase isoenzymes and induction of epoxide hydrolase // *Mutation Res.*, 1988. — V. 202. — P. 335-342.

22. **Schmid F.A., Dickey P.A., Stanco J.A. et al.** Toxicity of intraperitoneal injections of DMBA and other agents in inbred mice // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1966. — V. 7. — P. 62-65.

23. **Festing M.** Inbred strains of mice // *Mouse Genome Informatics. The Jackson Lab.*, 1998. Leicester, UK.

24. **Guenther T.M., Oesch F.** Microsomal Epoxide hydrolase and its role in polycyclic aromatic hydrocarbon biotransformation // *Polycyclic hydrocarbons and cancer*, 1981. (Ed. Gelboin H., Tso P.). Acad. Press — V. 3. — P. 183-211.

Материал поступил в редакцию 21.09.05.

V.A.Sukhanov¹, A.N.Saprin¹, Ye.V.Kalinina¹, S.K.Abilev², L.A.Piruzyan¹

ROLE OF THE ORGANISM METABOLIC STATUS IN SUSCEPTIBILITY TO TOXIC AND MUTAGENIC EFFECTS POSED BY POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS (investigations on inbred strains of mice)

¹Center for theoretical problems of physical and chemical pharmacology, Russian Academy of Sciences

²N.I.Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

It is shown that mice strains DBA/2 and C57/Black/6 have a different susceptibility to toxic and mutagenic effects posed by benz(a)anthracene and epoxyhydratase inhibitor — 2,2 dibromo-1-(4-nitrophenyl)-ethanone and their combinations. The different susceptibility of mice may be linked to the metabolic status and first of all to levels of epoxidesynthetase activity of cytochrome P-450 and epoxidehydratase.

УДК 613.32

Н.В.Китикова^{2*}, Л.В.Половинкин¹, А.А.Ушков¹, И.Л.Шашкова², А.И.Ратько²,
Т.И.Половинкина¹, Л.И.Сороко¹, С.Н.Ежелева¹КОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр гигиены»²Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии
Национальной Академии наук Беларуси», Минск

Изучено действие фосфатов кальция с различным мольным отношением Са:Р на организм крыс в условиях субхронической свинцовой интоксикации. Показано, что применение препаратов фосфатов кальция приводит к нормализации функции печени и почек.

Ключевые слова: свинец, детоксикация, фосфаты кальция, экспериментальное исследование.

Введение. Проблема загрязнения окружающей среды ионами тяжелых металлов, в частности, свинцом, требует разработки новых методов и средств детоксикации и профилактики экзогенных воздействий [1-3]. Наряду с новыми лекарственными препаратами [4] активно исследуются энтеросорбенты на основе активированных углей, натуральных продуктов — пектинов, лигнина [3], а также разрабатывается лечебно-профилактическое питание с минеральными добавками [5]. Среди них весьма перспективными представляются кальций- и фосфорсодержащие, так как эти элементы, являясь важнейшими минеральными составляющими живого организма, препятствуют абсорбции свинца в желудочно-кишечном тракте и способствуют его выведению из организма [1, 4-7]. В качестве дополнительного источника кальция изучались карбонат [6], глюконат [7] и костный препарат, представляющий собой гидроксипатит (ГА) — основную соль ортофосфата кальция [5]. Это же соединение составляет основу нового энтеросорбента — кальфосорба [8], имеющего высокую поглощающую способность в отношении ионов тяжелых металлов. Однако, наряду с ГА, как показано в работах [9, 10], таким свойством в реакциях, протекающих в водном растворе, обладают также кислые и средние фосфаты кальция (СаР). В результате химической реакции ионы свинца связываются в труднорастворимые фосфаты, а ионы кальция поступают в раствор. На этой реакции основан и детоксикационный эффект молока [7].

Как известно, фосфаты кальция широко используются в пищевой промышленности, являясь стабилизаторами, отвердителями, разрыхлителями и влагоудерживающими агентами

[11]. Эти же соединения могут входить в состав биологически активных добавок, используемых для устранения дефицита кальция, которым страдает значительная часть населения [12, 13]. Таким образом, использование СаР может быть многофункциональным. При этом их свойства существенно зависят от мольного соотношения Са:Р. Вопрос влияния избытка того или иного элемента на протекторную функцию кальция при детоксикации до сих пор остается спорным [4, 7]. Имеющихся в литературе экспериментальных и клинических данных по изучению влияния СаР на свинцовую детоксикацию организма недостаточно [4, 8].

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение влияния мольного состава фосфатов кальция на коррекцию обменных нарушений в организме крыс при свинцовой интоксикации.

Материал и методы исследования. В эксперименте использовали 5 групп белых крыс-самцов массой 180 — 220 г по 10 особей: 1-ая группа являлась контрольной интактной, остальным в течение 30 дней вводили ацетат свинца внутривенно в минимальной дозе — 10 мг/кг массы тела животного (0,05 DL₅₀), соответствующей концентрации свинца в окружающей среде в условиях ее загрязнения и равной [14]. Изучение детоксикации организма от действия ионов свинца осуществляли на трех группах животных путем добавки в обычный пищевой рацион препаратов фосфатов кальция, синтезированных по [9, 10]: СаНРО₄·2Н₂О — дигидрат гидрофосфата кальция (СаР1) с мольным отношением Са:Р = 1:1; Са₃(РО₄)₂·2Н₂О — трикальцийфосфат (СаР2), Са:Р = 3:2; Са₁₀(РО₄)₆(ОН)₂ — гидроксипатит (СаР3), Са:Р = 5:3. В водном растворе эти соединения обладают различной сорбционной активностью: 1 г

* Фрагмент диссертационной работы

CaP1 и CaP2 способен поглотить около 2 г свинца, что в 5 раз больше, чем CaP3 [10]. Добавки CaP животные получали в виде водных суспензий через 8 ч после введения свинца. Массу препарата фосфата кальция рассчитывали исходя из постоянного количества Ca, равного 25 мг/кг массы животного. При этом количество добавляемого фосфора составляло соответственно 19, 13 и 11 мг/кг. Такие количества фосфатов кальция в водном растворе обеспечивают полное извлечение свинца и в то же время не должны вызвать дисбаланс кальциевого обмена. Одна интоксигированная группа не получала добавки CaP. По окончании эксперимента животные были декапитированы под легким эфирным наркозом.

Работу почек и экскреторную функцию печени и почек оценивали по суточному диурезу и содержанию креатинина, билирубина, мочевины и белка в крови и в моче, определяемых по стандартным методикам [15]. Функциональное состояние печени оценивали по показателям порфиринового обмена: содержанию в моче - аминокислоты (АЛК) и активности дегидратазы АЛК (Д АЛК) в эритроцитах [16]. В качестве специфических показателей нарушения метаболизма печеночных клеток определяли активности ферментов, расположенных на плазматических мембранах и в цитоплазме - лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по Севелу и Товареку [17] по количеству никотинамидаденинуклеотида восстановленного (НАДН) и щелочной фосфатазы (ЩФ) по методу Бодански [18]. Содержание в крови кальция и фосфора определяли общепринятыми методами [19, 20].

Состояние окислительного гомеостаза изучали по активности свободно-радикального окисления (СРО), в частности, ферментов, регулирующих перекисное окисление липидов: супероксиддисмутазы (СОД), определяемой по реакции окисления кверцетина [21], глутатион-трансферазы (ГТТ) относительно содержания гемоглобина (Hb) [22], а также по содержанию конечного продукта окисления - малонового диальдегида (МДА). МДА определяли по тесту с тиобарбитуровой кислотой [23]. Гемолитический анализ выполнялся на анализаторе Medonic Ca 530 (Польша).

Результаты и обсуждение. Сравнение показателей контрольной неинтоксигированной группы животных с группой, получавшей свинцовую нагрузку, отчетливо показывает наличие характерных признаков свинцовой интоксигации (табл.). В первую очередь, это проявляется в изменении порфиринового обмена: отмечено уменьшение активности Д АЛК в эритроцитах крови интоксигированных животных почти в

20 раз и увеличение содержания АЛК в моче более чем в 2,5 раза, что свидетельствует об острой печеночной порфирии, вызванной повреждением мембран клеток [16].

С повышенной проницаемостью мембран гепатоцитов связан также рост активности ферментов ЛДГ и ЩФ. Снижение содержания билирубина может говорить о нарушении морфологии печени без закупорки желчных капилляров.

Кроме того, есть все признаки повреждения почек, которые, как правило, наблюдаются при почечной недостаточности, связанной с разрушением значительной части нефронов и соответственно уменьшением фильтрующей поверхности [2, 15]: увеличение содержания креатинина в крови и уменьшение в моче, отклонения в водно-солевом и белковом обмене, проявляющиеся в изменении содержания мочевины и белка в крови и моче [2], суточного диуреза.

Свинцовая интоксигация вызвала активацию СРО, выразившуюся в увеличении СОД без накопления МДА. Несмотря на имеющиеся нарушения порфиринового обмена, влияющего на синтез гема, в интоксигированной группе не отмечено существенного понижения гемоглобина и изменения других гематологических показателей, что может быть связано с высокими компенсаторными возможностями организма.

Таким образом, в условиях нашего субхронического эксперимента у интоксигированных животных под действием свинца произошли существенные функциональные нарушения печени и почек, не приведшие к гибели животных.

Применение всех трех препаратов фосфата кальция оказало значительное положительное действие на порфириновый обмен интоксигированных животных: отмечены практически полное снижение содержания АЛК в моче до уровня контрольной группы и активизация Д АЛК, особенно в случае использования CaP2 и CaP3, когда активность этого фермента возросла примерно в 10 раз. Кроме того, в присутствии фосфатов кальция происходит инактивация ЛДГ и ЩФ, достоверное снижение содержания в крови креатинина, повышение содержания белка в крови и понижение в моче, нормализация суточного диуреза, что может служить доказательством устранения токсического действия свинца на почки и печень.

Показатели СРО в случае применения препаратов фосфатов кальция говорят о мобилизации функциональных резервов организма, необходимых для поддержания гомеостаза [24]. Об этом свидетельствует повышение активно-

**Биохимические показатели экспериментальных животных при свинцовой интоксикации
и детоксикации фосфатами кальция**

Показатель	Контроль	Добавка			
		Свинец	Свинец + СаР1	Свинец + СаР2	Свинец + СаР3
АЛК в моче, мкмоль/г креатинина	10,90±0,85	26,88±0,32	12,10±0,34	12,28±0,39	12,33±0,30
ДАЛК (на 1 л эритроцитов), мкмольАЛК/мин	3,08±0,13	0,17±0,01	1,30±0,08	1,52±0,18	1,51±0,10
<i>Содержание в сыворотке крови</i>					
Креатинин, мкмоль/л	62,65±5,48	75,40±3,93	66,24±2,28	67,35±2,43	66,29±2,75
Белок, г/л	59,33±1,69	55,50±1,63	61,0±0,63	65,33±2,11	61,83±1,20
Мочевина, ммоль/л	5,67±0,21	6,13±0,09	6,02±0,06	5,27±0,06	6,32±0,32
Билирубин, мкмоль/мл	13,61±0,99	7,78±0,57	7,48±0,49	7,03±0,49	8,20±0,79
МДА, мкмоль/мл	1,44±0,021	1,34±0,045	1,38±0,049	1,44±0,057	1,56±0,056
Кальций, ммоль/л	2,07±0,03	2,07±0,04	2,13±0,06	1,78±0,06	1,92±0,05
Фосфор, ммоль/л	2,61±0,048	2,64±0,053	2,92±0,048	3,40±0,159	3,07±0,080
<i>Активность ферментов</i>					
ЛДГ в сыворотке крови, мкмоль НАДН/г белка	21,5±0,69	26,4±0,73	22,7±0,70	21,2±0,68	23,1±0,75
ЩФ, мккат/л	2,43±0,13	3,62±0,34	2,44±0,13	3,17±0,17	3,20±0,13
СОД в гемолизате крови, ммоль/л	38,6±1,47	49,3±2,30	49,9±1,80	58,2±2,47	55,2±1,72
ГТТ, мкмоль/г Нв мин	0,78±0,020	0,78±0,021	1,07±0,012	1,20±0,036	1,21±0,041
<i>Содержание в моче</i>					
Креатинин, мкмоль/л	2,17±0,15	1,28±0,13	1,49±0,14	1,73±0,12	2,20±0,10
Белок, г/л	0,70±0,015	0,85±0,042	0,72±0,031	0,69±0,018	0,66±0,020
Мочевина, ммоль/л	654,9±5,3	651,1±14,9	599,8±29,2	616,7±23,0	678,7±8,01
Суточный диурез, мл/сут	3,57±0,11	1,49±0,11	3,00±0,44	2,65±0,50	4,38±0,56
<i>Гемолитические показатели</i>					
Гемоглобин, г/л	143,4±3,17	137,1±3,19	131,3±1,56	135,2±2,11	136,0±2,65
Эритроциты, 10 ¹² /л	9,12±0,22	8,87±0,38	8,69±0,20	8,85±0,13	8,82±0,19
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	534,1±38,9	589,4±37,8	479,5±28,5	479,0±17,9	485,8±12,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,36±0,49	13,49±0,80	16,55±0,94	16,60±1,52	17,43±0,87

сти, особенно с СаР2 и СаР3, как СОД, инициирующей образование свободных радикалов и перекиси водорода, так ГТТ – биоантиоксиданта, играющего важную роль в защите гемоглобина от действия различных окислителей и в поддержании структурной целостности эритроцитов. Поэтому именно в случае СаР2 и СаР3

количество гемоглобина и эритроцитов немного выше, чем с СаР1. Изменение содержания конечного продукта окисления – МДА – подтверждает увеличение мобилизации организма, направленной на устранение влияния свинца.

Лучшим детоксикационным эффектом, согласно данным таблицы, обладают соединения

с меньшим содержанием фосфора — СаР2 и СаР3, однако, применение СаР1 обладает более щадящим действием, обеспечивающим нормализацию деятельности печени и почек без значительных изменений работы всего организма в целом. Особенно показательно влияние вводимых фосфатов на содержание кальция и фосфора в крови. Так, в случае СаР2 и СаР3 имеется некоторое проявление гипокальциемии и гиперфосфатемии, которые, однако, в сочетании с повышенной активностью СОД и ГТТ также могут свидетельствовать о высоком уровне мобилизации организма на детоксикацию, подходящей к истощению внутренних ресурсов. Аналогичный эффект действия фосфатов кальция был отмечен и при применении фитата кальция [4], что авторы объяснили использованием несбалансированной дозы кальция, так как с превышением количества вводимого кальция он не только больше выводится, но и хуже усваивается организмом. Полученных данных оказалось недостаточно для объяснения полученных данных.

Таким образом, применение фосфатов кальция в качестве лечебного средства при свинцовой интоксикации обеспечивает обезвреживание действия свинца на печень и почки.

Выводы. 1. На основании выбранных показателей в условиях субхронического эксперимента свинцовой интоксикации, позволяющего установить только лечебный эффект, показано, что фосфаты кальция с различным мольным отношением Са:Р предотвращают токсическое действие свинца на печень и почки: приводят к нормализации порфиринового обмена; способствуют инактивации цитоплазматических ферментов печени, вызывая уменьшение проницаемости мембран гепатоцитов.

2. Наибольший детоксикационный эффект достигнут при применении сорбционноактивного трикальцийфосфата с мольным отношением Са:Р=3:2. Применение двузамещенного фосфата кальция с отношением Са:Р=1:1 оказывает при менее выраженном лечебном эффекте более щадящее действие на организм.

3. Исследованные фосфаты кальция могут быть предложены для применения в качестве минеральной составляющей биологически активных добавок.

Список литературы

1. **Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молодкина Н.Н. и др.** Свинец и его действие на организм (обзор литературы) // *Мед. труда и пром. экол.*, 2001. — № 5. — С. 29-34.

2. **Ландриган Ф.** Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (Обзор литературы) // *Гигиена*

труда и профессиональные заболевания, 1991. — № 6. — С. 25-27.

3. **Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др.** Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации (экспериментальное исследование) // *Мед. труда и пром. экол.*, 2000. — № 3. — С. 40-43.

4. **Рудник О.А., Захаревский А.С.** Эффективность применения кальция фитата при свинцовой интоксикации // *Здравоохранение*, 2001. — № 11. — С. 42-43.

5. **Суханов Б.П., Королев А.А., Марнинчик А.Н. и др.** Экспериментальное изучение протекторной роли кальция в свинцовой интоксикации // *Гигиена и санитария*, 1990. — № 12. — С. 47-49.

6. **Андрушайте Р.Е.** Токсическое действие свинца при разном уровне кальция в рационе // *Гигиена труда и проф. заболеван.*, 1982. — № 3. — С. 54-55.

7. **Бондарев Г.И., Анисова А.А., Алексеева Т.Е.** Влияние кальция на проявление свинцовой интоксикации (Обзор литературы) // *Вопросы питания*, 1977. — № 1. — С. 58-61.

8. **Конопля Е.Ф., Скепьян Н.А., Морозова А.А., Федорущенко Л.С.** Апробация нового энтеросорбента кальфосорба у пациентов, работающих в контакте с аэрозолями свинца // *Мед. панорама*, 2002. — № 8. — С. 37.

9. **Китикова Н.В., Шашкова И.Л., Ратько А.И.** Синтез фосфатов кальция и магния из природных карбонатов и исследование их активности в процессах взаимодействия с ионами свинца (II) // *Журнал прикладной химии*, 2003. — Т. 76. — № 3. — С. 383-388.

10. **Шашкова И.Л.** Особенности взаимодействия фосфатов кальция и магния с ионами двух- и трехвалентных металлов // *Журнал неорганической химии*, 2001. — Т. 46. — № 4. — С. 592-598.

11. **Булдаков А.С.** Пищевые добавки: Справочник. — СПб.: Ut, 1996. — С. 157.

12. **Спиричев В.Б.** Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза // *Вопросы питания*, 2003. — № 1. — С. 34-43.

13. **Файвишевский М.Л., Родионова С.С., Фурцева Л.Н.** Новый кальцийсодержащий пищевой продукт для комплексного лечения остеопороза // *Вопросы питания*, 2001. — № 1. — С. 32-35.

14. **Гнидой И.М.** Состояние ПОЛ и тиолдисульфидной системы у детей при воздействии свинца в низких дозах // *Токсикол. вестник*, 2000. — № 3. — С. 27-29.

15. **Методы исследований в профпатологии (биохимические).** О.Г. Архипова, Н.Н. Шацкая, Л.С. Семенова и др. М.: Медицина, 1988. — С. 39-48, 68-80.

16. Там же, с. 130-136.
 17. **Камышников В.С.** Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 1. — С. 439-443.
 18. Там же. — Т. 1. — С. 409-412.
 19. Там же. — Т. 2. — С. 286-287.
 20. Там же. — Т. 2. — С. 307-309.
 21. **Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В.** Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии*, 1990. — Т. 36. — № 2. — С. 88-91.
 22. **Карпищенко А.И., Глушков С.И., Смирнов В.В.** Глутатион-зависимая антиоксидантная система в некоторых тканях крыс в условиях ос-

трого отравления дихлорэтаном // *Токсикол. вестник*, 1997. — № 3. — С. 17-23.

23. **Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М.** Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*, 1987. — Т. 33. — № 1. — С. 118-122.

24. **Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Дмитруха Н.Н. и др.** Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) // *Мед. труда и пром. экол.*, 2001. — №5. — С. 11-17.

Материал поступил в редакцию 23.03.05.

**N.V.Kitikova², L.V.Polovinkin¹, A.A.Ushkov¹, I.L.Shashkova², A.I.Ratko²,
 T.I.Polovinkina¹, L.I.Soroko¹, S.N.Yezheleva¹**

CORRECTIVE ACTION OF CALCIUM PHOSPHATES PREPARATIONS AT EXPERIMENTAL LEAD INTOXICATION

¹State-owned Establishment «Republican Scientific and Practical Center for Hygiene»

²State-owned Scientific Establishment «Institute of General and Inorganic Chemistry»,
 National Academy of Sciences of Byelarus, Minsk

Investigations were conducted on the action of calcium phosphates with different mole ratios of Ca:P on the rat organism under conditions of sub-chronic lead intoxication. It was shown that the use of calcium phosphates preparations leads to the normalization of liver and kidneys functions.

УДК 615.254.036.8

Е.Г.Доркина, М.В.Гаврилин, С.Ю.Бокарева, Л.А.Саджая, А.Ю.Терехов, Ю.А.Огурцов

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «УРОКАМ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
 ООО «НПП Камелия»

В экспериментах на крысах изучено нефротоксическое действие сиропа «Урокам», содержащего экстракты листьев толокнянки, брусники, берёзы и сок плодов клюквы. Установлено, что профилактическое применение «Урокама» приводит к значительному купированию нефротического синдрома при поражении почек ртутным дихлоридом. По эффективности сироп «Урокам» превосходит препарат сравнения «Фитолизин».

Ключевые слова: нефротический синдром, сироп «Урокам», препарат «Фитолизин», сулемовый нефроз.

Введение. Одним из серьёзных проявлений токсического повреждения организма может быть развитие острого или хронического нефротического синдрома. При этом наблюдается тяжёлая дистрофия канальцевого эпителия, в дальнейшем приводящая к его кистозному расширению и атрофии. В этой связи, лечение и профилактика нефротического синдрома имеет важное значение для медицинской практики. Вместе с

тем, до настоящего времени медицина испытывает недостаток в эффективных и безопасных лекарственных препаратах, применяемых в этом случае. Учитывая длительность лечения и риск развития побочных эффектов, эффективными для лечения нефротического синдрома оказываются фитопрепараты. К числу таких фитокомпозиций следует отнести и созданный фирмой «Камелия» сироп «Урокам», в состав которого входят

экстракты листьев толокнянки, брусники, березы и сок плодов клюквы, сахар и вода.

В экстрактах листьев брусники и толокнянки содержится до 25% гликозида гидрохинона – арбутина. В организме арбутин гидролизуется с образованием гидрохинона, который оказывает уроантисептическое, спазмолитическое и противовоспалительное действие на мочеполовую систему. Клюквенный сок и экстракт листьев березы содержат до 9% танинов, которые обладают антивирусными и антибактериальными свойствами. Они предупреждают проникновение бактерий в мочевыводящие пути, обладают общеукрепляющим, мочегонным действием, улучшают состояние мочевыводящей системы [1].

Сироп «Урокам» предполагается к применению для профилактики и лечения (в качестве вспомогательного средства) хронических заболеваний мочевого пузыря и циститов, острых и хронических заболеваний почек, пиелонефритов, инфекционных и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, а также в качестве средства, препятствующего образованию мочевого камня, и в качестве мочегонного средства при отеках, связанных с почечной недостаточностью.

Целью настоящих исследований явилась доклиническая оценка эффективности при не-

фропатологии в сравнении с эталонным препаратом «Фитолизин» («Гербаполь», Польша), применяемым при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевых путей и почечно-каменной болезни.

Материалы и методы исследований. Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола, массой 180-280 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на модели «сулемового нефроза» при лечебно-профилактическом введении исследуемых средств. Для создания модели животным подкожно вводили 0,1% водный раствор ртути дихлорида в дозе 4 мг/кг ежедневно в течение 5 дней [2]. «Урокам» в дозах 1,25, 2,5 мл/кг и «Фитолизин» в дозе 1,25 мг/кг начинали вводить перорально за 10 дней до введения ртути дихлорида, а затем совместно с ним. Забой осуществляли через сутки после последнего введения сулемы. Контрольная группа получала сахарный сироп (64% раствор сахарозы).

Для оценки эффективности действия «Урокама» и «Фитолизина» при нефропатологии контролировали общее состояние подопытных животных, летальность, диурез, измеряли весомой почечный коэффициент. В сыворотке крови измеряли содержание мочевины и креатини-

Таблица 1

Влияние курсового введения «Урокама» и «Фитолизина» на основные показатели мочи у крыс с «сулемовым нефрозом»

Показатель	Интактные	Контроль («сулемовый нефроз»)	Урокам, мл/кг		Фитолизин, 1,25 мг/кг
			1,25	2,5	
Объем мочи за 5 часов, мл/100 г	2,29±0,187	1,02±0,157** -55%	1,65±0,189* +62%	1,48±0,099	0,79±0,066
pH	6,05±0,096	5,5±0,258	5,75±0,214	5,75±0,214	5,75±0,171
Относительная плотность	1,014±0,0037	1,028±0,004** +14%	1,019±0,002	1,021±0,0027	1,028±0,0011**
Кетоновые тела, моль/л	0,042±0,035	0,63±0,062** +140%	0,21±0,077* -67%	0,33±0,053* -48%	0,70±0,163**
Глюкоза, ммоль/л	-	25,7±2,33	6,0±1,83* -77%	-	18,7±2,95
Белок, г/л	0,13±0,046	0,90±0,0434** +592%	0,33±0,033* -63%	0,36±0,11* -60%	0,48±0,11* -47%
Уробилиноген, мг/дл	нет	нет	нет	нет	нет
Билирубин, мг/дл	нет	нет	нет	нет	нет
Нитраты,	нет	нет	нет	нет	нет
Лейкоциты, WBC/ μ Л	4,17±4,17	62,5±8,54** +150%	58,3±5,27	58,3±8,33	58,3±5,27

на. Сыворотку получали из крови путем центрифугирования.

Интенсивность диуреза изучали за сутки до забоя после водной нагрузки (из расчета общего объема жидкости 25 мл/кг) перорально через желудочный зонд, помещали животных в мочесборники и собирали мочу в течение 5-ти часов. Измеряли объем собранной мочи и проводили общий анализ в соответствии с 3, 4 по следующим показателям: цвет, прозрачность, запах, рН, относительная плотность, осмоляльность, содержание кетоновых тел, глюкозы, уробилиногена, кровяных пигментов, билирубина, нитратов и лейкоцитов. В моче проводили определение содержания креатинина.

Изменение перечисленных показателей у животных, получавших препараты, оценивали по сравнению с контрольной и интактной группами животных.

Результаты и обсуждение. У животных, которым инъецировали ртути дихлорид, развивалась выраженная почечная недостаточность, которая сопровождалась снижением веса, гиподинамией, угнетением общего состояния, пониженным аппетитом, а также значительным угнетением функции почек. Полученные результаты представлены в табл. 1-3.

Как следует из представленных результатов, лечебно-профилактическое применение сиропа «Урокам» на фоне «сулемового нефроза» оказало достаточно выраженный защитный эффект в обеих дозах. В отдельных случаях измеряемые нами показатели, характеризующие поражение почек, при введении более высокой дозы «Урокама» улучшались в большей степени, как, например, усиление экскреции креатини-

на, уменьшение весовых индексов почек и др., но в целом заметного усиления эффективности действия «Урокама» при повышении дозы не отмечалось. Так, у животных, которые получали «Урокам» в дозе 1,25 мл/кг, по сравнению с контролем, увеличился на 65% объем мочи, на 67% снизилось содержание в моче кетоновых тел, на 77% – глюкозы и на 63% – белка (табл. 1).

У животных, получавших «Урокам» в дозе 2,5 мл/кг, объем мочи достоверно не отличался от контроля, кетоновые тела в моче снизились на 48%, белок – на 60%, глюкоза в моче не обнаруживалась (табл. 1). Гипоазотемическое действие «Урокама» в дозе 2,5 мл/кг хотя и было несколько более выражено, чем в дозе 1,25-мл/кг, но достоверные отличия при этом между ними отсутствовали: введение «Урокама» в дозе 1,25 мл/кг привело к снижению уровня креатинина в крови на 79%, а мочевины – на 52%, при введении его в дозе 2,5 мл/кг эти показатели снизились по сравнению с контролем соответственно на 52 и 66% (табл. 2).

Осмоляльность мочи у крыс, получавших «Урокам» в дозе 1,25 мл/кг уменьшилась на 45%, а в дозе 2,5 мл/кг – не изменилась по сравнению с контролем (табл. 2). Весовые индексы почек также уменьшились в несколько большей степени при введении «Урокама» в дозе 2,5 мл/кг – левой почки на 30%, а правой – на 33%. Введение же «Урокама» в дозе 1,25 мл/кг снизило весовые индексы почек соответственно на 21 и 23%, но и в этом случае достоверной разницы между группами, получавшими разные дозы «Урокама», не выявлено (табл. 3).

Таким образом, исходя из результатов анализа мочи и крови и измерения весовых индексов почек, можно сделать вывод, что «Урокам» и в

Таблица 2

Влияние лечебно-профилактического применения «Урокама» и «Фитолизина» на некоторые показатели сыворотки крови и мочи при сулемовом нефрозе

Показатель	Интактные	Контроль («сулемовый нефроз»)	Урокам, мл/кг		Фитолизин 1,25 мл/кг
			1,25	2,5	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	99,7±7,35	300,9±19,85 [#] +202%	63,2±8,55* -79%	54,8±10,32* -82%	159,5±17,34* -47%
Мочевина сыворотки, ммоль/л	5,62±0,414	29,30±2,71 [#] +421%	14,0±1,743* -52%	10,00±1,291* -66%	26,84±3,278
Креатинин мочи, мкмоль/5 часов	29,2±3,15	16,2±1,48 [#] -45%	27,2±3,14* +68%	30,3±2,67* +87%	20,1±1,31
Осмоляльность мочи, милиОсм/кг	177,0±23,42	724,0±83,08 [#] +309%	422,6±50,04* -42%	551,2±60,38	713,2±49,62

Примечание. Здесь и в табл. 3: [#] – p < 0,05 по отношению к интактным животным; * – p < 0,05 по отношению к контролю; кол-во животных в каждой группе – 6

**Влияние лечебно-профилактического применения «Урокама» и «Фитолизина»
на относительную массу почек при сулемовом нефрозе**

Показатель	Интактные	Контроль, («сулемовый нефроз»)	Урокам, мл/кг		Фитолизин, 1,25 мг/кг
			1,25	2,5	
<i>Весовой индекс почек, г/100 г</i>					
левая	0,33±0,009	0,57±0,022 [#] +73%	0,45±0,019* -21%	0,40±0,027* -30%	0,47±0,026* -18%
правая	0,34±0,012	0,61±0,027 [#] +80%	0,47±0,042* -23%	0,41±0,023* -33%	0,49±0,028* -20%

дозе 1,25мл/кг и в дозе 2,5 мл/кг обладал примерно одинаковой эффективностью нефроза-защитного действия. При этом нужно отметить, что у крыс, получавших «Урокам» и в той и в другой дозе осталось высоким содержание лейкоцитов в моче (этот показатель по отношению к контролю достоверно не изменился).

Эффективность защитного действия «Фитолизина» в дозе 1,25 мг/кг по исследуемым показателям мочи и крови была выражена еще в меньшей степени, чем эффективность действия «Урокама» в дозах 1,25 и 2,5 мл/кг. Как видно из данных табл. 1-3, у крыс, получавших «Фитолизин», объем собранной мочи, концентрация в ней кетоновых тел, глюкозы и содержание лейкоцитов достоверно не отличались от соответствующих значений у контрольных животных с «сулемовым нефрозом». Содержание белка в моче уменьшилось на 47% по сравнению с контролем, т.е. в меньшей степени, чем при применении «Урокама». То же самое можно отметить и в отношении содержания креатинина в сыворотке крови – его содержание снизилось только на 47%. При этом содержание мочевины в сыворотке крови, содержание креатинина в моче и осмоляемость мочи остались на уровне контрольных значений, т.е. «Фитолизин» не оказал влияния на эти показатели. В меньшей степени, чем при применении «Урокама», восстанавливались весовые индексы почек – относительная масса левой почки у животных, получавших «Фитолизин», уменьшилась по сравнению с контролем на 18%, а правой почки – на 20%.

Гистологическое изучение почек контрольных животных показало, что в канальцах всех уровней отмечаются значительные дистрофические изменения эпителия, которые проявляются в набухании и отделении эпителиальных клеток от базальных мембран и друг от друга, потере значительным количеством ядер базофилии, кариолизисе и десквамации эпителиальных клеток. Просветы канальцев значительно расширены. В интерстиции наблюдается выражен-

ный отек, лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация, которая особенно ярко выражена в мозговой зоне и имеет очаговый характер. В отдельных зонах истонченные канальцы сливаясь, образуют кистоидные участки. Просветы большинства канальцев заполнены аморфным эозинофильным содержимым смешанными с эритроцитарными массами и слущенным эпителием канальцев.

Гистологическая картина почек крыс, получавших «Урокам» в дозе 1,25 мл/кг, также характеризуется наличием патологических изменений. В канальцевом аппарате имеются признаки дистрофических изменений, однако, эти изменения выражены значительно меньше, чем у контрольных животных. В отличие от контрольной группы, в которой обтурация канальцев аморфными массами наблюдается по всей толще среза в данной группе эти изменения носят очаговый характер и локализуются преимущественно в зоне перехода коркового вещества в мозговое. Степень десквамации эпителия и патологических изменений ядер (кариолизис) также значительно менее выражены, чем в контроле.

Заключение. Применение сиропа «Урокам» может быть эффективным при остром или хроническом нефротическом синдроме, так как он способен восстанавливать функции канальцевого эпителия.

Список литературы

1. *Лекарственное растительное сырьё. Фармакогнозия.* / Под ред Г.П.Яковлева и К.Ф.Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 765 с.
2. *Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.* – М., 2000. – 352 с.
3. *Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.* – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
4. *Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В.В.Меньшикова.* – М.: Медицина, 1984. – 287 с.

Материал поступил в редакцию 11.05.05.

Ye.G.Dorkina, M.V.Gavrilin, S.Yu.Bokareva, L.A.Sadzhaya, A.Yu.Terekhov, Yu.A.Ogurtsov

INVESTIGATION OF EFFICACY OF USING THE PREPARATION «UROKAM»
AT EXPERIMENTAL TOXIC AFFECTION OF KIDNEYS

«State Pharmaceutical Academy of Pyatigorsk», Ltd Company «NNP Kamelia»

In experiments on rats, investigations were conducted on nephrotoxic action of the preparation «Urokam» containing extracts from cowberry, bearberry and birch leaves and fenberry fruit jus. It was found out that a prophylactic application of «Urokam» leads to a significant cupping of nephrotoxic syndrome in kidneys affected by dichloride mercury. The efficacy of the syrup «Urokam» is much higher than that of the comparison preparation «phytolysine».

УДК 597.554.3: 577.17

Н.И.Силкина, В.Р.Микряков

ВЛИЯНИЕ СУБЛЕТАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИОНОВ КАДМИЯ
НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА РЫБ

Институт биологии внутренних вод им. И.Д.Папанина РАН, пос. Борок Ярославской области

Показано, что сублетальные концентрации ионов кадмия приводят к повышению общих липидов, сдвигу липидных фракций, активизации процессов перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантов в сыворотке крови, тканях печени, селезенки и почек карпа. Показана зависимость исследованных показателей от вида ткани и времени экспозиции.

Ключевые слова: кадмий, карп, липиды, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность.

Введение. Кадмий занимает среди тяжелых металлов одно из ведущих мест по степени токсичности для водных организмов, его поглощению из воды и накоплению в тканях [5, 14]. Негативное воздействие кадмия связано с его способностью повреждать клеточные мембраны, блокировать дыхательные процессы в митохондриях, сдвигать ионный гомеостаз, изменять эндокринную функцию, вызывать нарушения ряда функций и др. [11, 14, 15]. Ранее нами было показано, что воздействие кадмия приводит к токсическому поражению почек, образованию очаговых некрозов, изменению картины крови, появлению признаков вторичного иммунодефицита, изменению липидного обмена в тканях [4, 8]. Рыбы на воздействие неблагоприятных факторов среды реагируют усилением свободнорадикальных и перекисных процессов, снижением антиоксидантов, возникновением оксидативного стресса.

Несмотря на ряд работ, раскрывающих негативное влияние этого ксенобиотика на рыб, не ясен характер воздействия низких концентраций кадмия на липидный обмен иммунокомпетентных органов и тканей в условиях токсического стресса. При этом такая информация актуальна и необходима для экологического мониторинга и оценки состояния здоровья рыб.

Цель настоящей работы состояла в исследовании хронического действия сублетальных

концентраций ионов кадмия на количественный и качественный состав липидов, перекисное окисление липидов и общую антиокислительную защиту в иммунокомпетентных тканях.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили годовики карпа средней массой 90 г. Эксперименты проводили в пластиковых аквариумах объемом 150 л, где создавались условия постоянного газового и температурного режима воды. Опытных рыб содержали в растворе соли $Cd(NO_3)_2$ в концентрации 5 мг/л по иону металла, что соответствовало 0,2 от установленной 96-час CL_{50} , а контрольных – в аналогичных условиях в чистой воде. Раствор токсиканта меняли через день. Кормили рыб сухим гранулированным кормом 1 раз в сутки, исходя из массы тела и температуры воды по принятым в прудовом рыбоводстве нормам. Пробы от 5 особей отбирались через 1, 7, 14, 21 и 28 суток от начала опыта. Липиды из гомогенатов тканей экстрагировали общепринятым методом по Фолчу [12] и фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинках «Silufol». Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях судили по накоплению малонового диальдегида (МДА) [1]. По кинетике окисления восстановленной формы 2,6-дихлорфенолиндофенола кислородом воздуха в присутствии и отсутствии тканевых экстрактов устанавливали общую ан-

тиокислительную активность биологического материала (ОАА), отражающую содержание антиоксидантов [6]. Данные обработаны статистически по программе «Statistica» с последующей оценкой различий при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что рыбы на воздействие ионов кадмия реагировали изменением темпов и направлением липидного обмена. Опытные рыбы отличались от контрольных уровнем содержания общих липидов (ОЛ), соотношением отдельных липидных фракций, интенсивностью ПОЛ и ОАА (табл. 1, 2). Пребывание рыб в воде, содержащей ионы кадмия, приводило к усилению интенсивности липидного обмена во всех исследованных тканях (табл. 1). В первую неделю экспозиции содержание ОЛ в тканях не изменилось, но после 7 суток экспозиции и до конца опыта содержание ОЛ достоверно превышало контроль в сыворотке крови, селезенке и почке, а в печени карпа данный показатель повысился на 14 сутки. Отмеченное повышение суммарных липидов в тканях отражает усиление уровня метаболических процессов организма опытных рыб и является ответной реакцией на загрязнение воды кадмием.

Усиление интенсивности липидного обмена сопровождалось нарастанием ПОЛ (табл. 1). через 1 сутки от начала затравки зафиксировано

снижение уровня МДА на 51,9% в сыворотке крови и на 63,7% – в печени, но через 7 суток содержание МДА возросло в сыворотке в 2 раза, а в печени – в 1,6 раза. При дальнейшей экспозиции карпа в растворе токсиканта показатели МДА в сыворотке и печени продолжали повышаться, достигнув максимального значения в сыворотке к концу опыта, в печени – на 21 сутки (соответственно в 2,8 и 1,9 раза выше нормы). В почке интенсивность перекисных процессов также усиливалась со временем пребывания в токсиканте; максимальный уровень МДА отмечен на 28 сутки. В селезенке интенсивность ПОЛ была меньше, чем в других тканях, максимум МДА отмечен к концу опыта. Накопление МДА в тканях показывает, что хроническое воздействие кадмия приводит к нарушению регуляции процессов перекисного окисления липидов и окислительному стрессу. ПОЛ, отражая накопление промежуточных и конечных метаболитов и физиологически активных интермедиаторов, свидетельствует об ответной защитной реакции организма на физиолого-биохимическом уровне на действие стрессорных неспецифичных для организма факторов [2, 18]. Развитие ПОЛ катализируется в основном разными формами активного кислорода: супероксидным и гидроксильным радикалами, синглетным кислородом, пероксидами. Причиной интенсификации ПОЛ в нашем опыте может быть как сни-

Таблица 1

Показатели липидов карпов при экспозиции в воде, содержащей ионы кадмия

Показатель	Сутки	Печень		Почка		Селезенка		Кровь	
		К	О	К	О	К	О	К	О
ОЛ, мг%	1	1430	1420	1100	1110	950	960	720	730
	7	1470	1495	1000	1205*	960	1170*	700	810*
	14	1480	1680*	1000	1250*	930	1180*	700	890*
	21	1400	1710*	980	1170*	935	1050*	710	95*
	28	1410	1680*	980	1150*	920	1220*	705	880*
МДА, нмоль/г	1	6,77	4,31*	5,55	6,29	4,91	4,91	2,77	1,44*
	7	6,88	10,81*	5,48	7,29*	4,98	5,03	2,76	5,44*
	14	6,73	12,77*	5,44	7,92*	5,03	5,24	2,54	6,23*
	21	6,95	13,47*	6,14	8,44*	4,99	5,77*	2,49	6,78*
	28	7,04	13,28*	6,06	8,99*	5,11	6,64*	2,51	7,14*
ОАА, л·мл ⁻¹ ·мин ⁻¹	1	12,81	12,79	13,32	12,93	11,42	11,62	9,83	8,04*
	7	12,84	13,42	12,84	14,98*	11,87	11,68	9,58	11,37
	14	12,73	15,38*	12,91	16,34*	11,33	14,49*	9,39	15,44*
	21	12,78	12,44	12,95	19,94*	11,73	15,07*	9,44	18,87*
	28	12,79	16,21*	13,04	13,47	11,48	14,53*	9,35	18,44*

Примечание. К – контроль, О – опыт, * – достоверно относительно контроля при $p > 0,05$

Липиды печени и сыворотки крови (в % от общих липидов) при экспозиции в воде, содержащей кадмий

Ткань	Сутки	Ф	Х	НЭЖК	Т	ЭС	У	
Печень	1	50,84	5,77	2,18	28,64	12,33	0,24	
		50,33	5,28	2,24	29,73	12,20	0,22	
	7	45,71	10,18*	6,14*	34,17*	3,61*	0,19	
		50,18	5,74	2,13	29,63	12,11	0,21	
	14	41,48*	10,18*	8,03*	36,18*	3,94*	0,19	
		50,06	5,07	2,31	29,44	11,81	0,31	
	21	42,77*	11,71*	8,13*	27,12*	10,13*	0,14	
		49,45	5,04	2,03	30,54	12,77	0,17	
	28	43,03*	11,81*	8,03*	23,17*	13,87	0,09	
		49,37	5,33	2,03	30,36	12,82	0,09	
	Сыворотка крови	1	62,94*	9,01	7,27*	17,11	3,56*	0,11
			60,41	9,77	5,07	16,07	8,55	0,13
7		63,11*	8,84	6,88*	17,81*	3,14*	0,22	
		60,99	9,11	4,84	15,87	9,06	0,13	
14		63,48*	9,13	7,16*	16,21	3,94*	0,08	
		60,52	9,66	4,97	15,92	8,84	0,09	
21		55,11*	12,23*	8,17*	19,94*	4,44*	0,11	
		61,07	9,05	5,03	16,21	8,53	0,11	
28		53,89*	13,22*	10,07*	19,88*	2,83*	0,11	
		61,14	9,37	5,29	16,27	7,79	0,14	

Примечание. У – углеводороды, остальные обозначения – по тексту изложения. Над чертой – опыт, под чертой – контроль; * – достоверно относительно контроля при $p > 0,05$

жение активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза и др.), нейтрализующих образование активного кислорода метаболитов, так и усиление активности неферментных соединений, ответственных за образование перекисей и низкомолекулярных соединений, образующих при взаимодействии с радикалами малоактивные вещества (α -токоферола, β -каротина, глутатиона крови и др.). Окислительный стресс может вызываться также генерированием активных органических радикалов, происходящим при метаболизме кадмийсодержащих органических соединений [11, 14, 16].

Усиление перекисеобразовательных процессов, свидетельствующее о нарушении окислительно-восстановительного баланса в иммунокомпетентных тканях, сопровождалось изменением интегрального показателя антиоксидантной активности (ОАА). Наиболее сильные отклонения данного параметра отмечены в сыворотке крови и в печени, где наблюдали резкие скачки ОАА (табл. 1). через 1 сутки ОАА в сыворотке была на 18,2% ниже нормы, затем в последующие сроки отмечено возрастание показателя, причем, на 21 и 28 сутки ОАА превышала контроль в 2 раза. ОАА в печени опытных

рыб на 1 и 7 сутки не отличалась от контроля, затем на 14 сутки – превысила норму на 20,8%, на 21 сутки – достигла контроля, а к 28 суткам – стала выше на 26,7%. Повышенный уровень интегрального показателя в почке карпа отмечен на 7, 14 и 21 сутки, а в селезенке – на 14, 21 и 28 сутки. Усиление активности интегрального антиокислительного показателя свидетельствует о снижении содержания в организме рыб структур, обладающих свойствами антиоксидантов и обеспечивающих эффективную детоксикацию продуктов ПОЛ [2, 13, 18]. При окислительном стрессе формируется ряд защитных реакций, в том числе антиоксидантной системы, направленных на поддержание функциональной активности клетки и нейтрализацию соединений, генерирующих активные формы кислорода. Наши данные согласуются с мнением ряда исследователей, показавших изменение (повышение или понижение) отдельных ферментов у рыб, обитающих в условиях повышенной антропогенной нагрузки и в опытах. В частности, отмечено повышение активности одного из ключевых ферментов – супероксиддисмутаза и снижение ряда других ферментов [17].

Изменения в системе липидного метаболизма и окислительного гомеостаза рыб в нашем

опыте подтверждаются изменением качественного состава липидов тканей сыворотки крови и печени, перераспределением фракций липидов (табл. 2). Изменение фракционного состава липидов сыворотки крови уже в начале опыта, а в печени – только через неделю, вероятно, связано с участием буферных систем организма, поддерживающих гомеостаз липидов биологических мембран, поскольку к этой системе относится кровь (система межклеточного и межорганного транспорта липидов). В сыворотке крови в начале опыта содержание фосфолипидов (Ф) повысилось относительно контроля, а к концу эксперимента – снизилось; уровень энергетических триацилглицеридов (Т) и ненасыщенных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) на протяжении опыта превышал норму, а эфиров стеридов (ЭС) – был ниже нормы; содержание холестерина (Х) превышало контроль на 21 и 28 сутки. В печени опытных рыб содержание Ф начиная с 7 суток до конца эксперимента было ниже контроля; уровень Т на 7 и 14 сутки превысил контроль, а затем понизился, причем, минимальный уровень этих запасных липидов отмечен на 28 сутки; относительное содержание Х и НЭЖК было повышенным во все сроки наблюдения; уровень ЭС на 7, 14 и 21 сутки – понижался, а на 28 сутки – достоверно превысил контроль.

Известно, что адаптация рыб к токсическому фактору происходит на биохимическом уровне. Одним из способов реализации этого процесса является изменение количественных и качественных характеристик макромолекул, входящих в состав организмов. На уровне липидов преадаптация реализуется через количественную модификацию спектра этих веществ, осуществляемую путем накопления соединений, физико-химические свойства которых соответствуют негативным условиям среды обитания. Исследованиями установлено, что ответная реакция на токсическое воздействие кадмия на уровне липидного метаболизма у рыб реализуется через понижение Ф и Т и нарастание НЭЖК и Х. Высокая концентрация Ф вначале опыта в сыворотке крови, выполняющей важнейшие функции транспортировки энергетических, питательных и других веществ к органам и тканям, вероятно, обусловлена избыточным расходом структурных липидов на нужды стрессированного организма, либо с увеличением синтеза Ф из-за недостаточного образования или поступления в печень рыб липотропных веществ (холин, метионин), поскольку при их дефиците значительно снижается синтез Ф из нейтрального жира. Ф, осуществляющие в клетке важнейшую барьерную функцию, и Х, определяю-

щий микровязкость мембран, являются основными компонентами биологических мембран, и изменение их количественного соотношения приводит к изменению проницаемости мембран. Кроме того, не исключено, что повышение содержания Х обусловлено активизацией образования кортикостероидных гормонов (гормонов стресса) интерреналовыми клетками надпочечников, поскольку известно, что Х служит общим предшественником стероидных гормонов и активно участвует в стероидогенезе кортикоидов [10]. Повышение энергетических Т в крови связано с активацией их синтеза из предшественников, в то время как в печени наблюдается их дефицит, свидетельствуя о развитии стресс-реакции и переключении метаболизма в печени на расходование запасных веществ. Липиды крови, как известно, участвуют в функционировании иммунной системы рыб [3, 7]. Снижение уровня Ф в крови к концу опыта, видимо, обусловлено изменением структурной организации мембран элементов белой крови либо уменьшением числа последних [4]. Повышение уровня НЭЖК в крови, являющееся одним из механизмов активации лимфоцитов [9], характеризует увеличение жидкостности мембран, а также включение НЭЖК в мембраны лимфоцитов. Отмеченные изменения липидов необходимы для адаптивного повышения функциональной активности мембран, и в частности, иммунологического реагирования в ответ на токсическое воздействие.

Закключение. Обнаруженные изменения интенсивности обмена липидов в организме подопытных рыб, характеризующиеся перераспределением липидных фракций и изменением окислительно-восстановительного баланса, усилением свободнорадикальных и перекисных процессов и снижением структур антиоксидантной защиты в иммунокомпетентных тканях, специфичны для реакции рыб на стресс. На первых этапах экспозиции рыб в растворе токсиканта, соответствующей стадии тревоги, исследуемые показатели в тканях рыб существенных изменений не претерпевают; затем с увеличением времени пребывания в токсиканте усиливаются темпы нарастания МДА, происходит дестабилизация липидных фракций, а ОАА снижается; затем активность ПОЛ и ОАА достигает максимума, качественный состав липидов перераспределяется, в тканях развиваются деструктивные процессы, свидетельствуя о последней стадии развития общего адаптационного синдрома. Материалы исследований могут быть использованы при оценке влияния токсикантов на состояние рыб, а использованные показатели – как биомаркеры.

Список литературы

1. Андреева Л.И., Кожемякин Н.А. Кишкун А.А. // Лаб. дело, 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Грубинко В.В., Леус Ю.В. // Гидробиол. журн., 2001. – Т. 37. – № 1. – С. 64-78.
3. Микряков В.Р. Закономерности формирования приобретенного иммунитета у рыб. – Рыбинск, 1991. – 154 с.
4. Микряков В.Р., Балабанова Л.В. и др. Реакция иммунной системы рыб на загрязнение воды токсикантами и закисление среды. – М.: Наука, 2001. – 126 с.
5. Перевозников М.А., Богданова Е.А. Тяжелые металлы в пресноводных экосистемах. – СПб.: ГосНИОРХ, 1999. – 228 с.
6. Семенов В.Л., Ярош А.М. // Укр. биохим. журн., 1985. – Т. 57. – № 3. – С. 50-52.
7. Силкина Н.И. Сезонная динамика липидов сыворотки крови и ее связь с иммунологической реактивностью рыб / Автореф.дис...канд. биол. наук. – М., 1988. – 17 с.
8. Силкина Н.И., Микряков В.Р. // Проблемы охраны здоровья рыб в аквакультуре. Матер.конф. – М., 2000. – С. 112-113.
9. Ситковский М.В. // Итоги науки и техники. Сер. биол. Химия, 1979. – Т. 13. – 451 с.
10. Шрейбер В. Патолофизиология желез внутренней секреции. – Прага, 1987. – 493 с.
11. Di Giulio R.T., Washburn P.C. et al. // Environ. Toxicol. And Chem., 1989. – V. 8. – P. 1103-1123.
12. Folch J., Lees M., Stanley G.N. // J. Biol. Chem., 1957. – V. 226. – № 3. – P. 497-09.
13. Fiho W.D. // Braz. J. Med. and Biol. Res., 1996. – V. 29. – № 12. – P. 1735-1742.
14. Ricard A.C., Daniel C. et al. // Environ. Contam. and Toxicol., 1998. – V. 34. – № 4. – P. 377-381.
15. Romeo M., Bennani N. et al. // Aqual. Toxicol., 2000. – V. 48. – № 2-3. P. 185-194.
16. Shaffi S.A., Manohar Y.R. et al. // Physiol. Res., 1999. – V. 48. – № 3. – P. 221-226.
17. Sole M., Porte C., Abaiges F. // Sci. Total Environ., 1995. – V. 159. – P. 147-153.
18. Winston G.W. // Compar.biochem. and Physiol., 1991. – V. 100. – № 1-2. – P. 173-176.

Материал поступил в редакцию 13.05.05.

N.I.Silkina, V.R.Mikryakov

INFLUENCE OF SUB-LETHAL CONCENTRATIONS OF CADMIUM IONS ON SOME PARAMETERS OF LIPID EXCHANGE IN FISH

I.D.Papanin Institute of Inland Waters Biology, Russian Academy of Sciences, settlement Borok, Yaroslav Region

Experimental data are reported on influence of sub-lethal concentrations of cadmium ions on fish. It leads to the increase of common lipids, shift of lipid fractions, activation of the process of lipid peroxidation and decrease of antioxidants in blood serum and tissues of liver, spleen and kidneys in carps. The dependence of indicators under investigation on the type of tissue and exposure time was shown.

УДК [615.31:546.3].099.015.1:615.357.814.3

К.С.Эльбекьян*

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОКСИЧНОСТИ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ

Ставропольская государственная медицинская академия

Эпифизарный гормон мелатонин, за счет своих антиоксидантных и хелатирующих свойств, способен ослаблять определенные сдвиги биохимических показателей периферической крови крыс, вызываемые действием комплекса солей тяжелых металлов.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, антиоксидантная система, мелатонин.*

Введение. Учитывая все возрастающие масштабы применения металлсодержащих ксенобиотиков, их высокую токсичность, способ-

ность накапливаться в организме человека, оказывать вредное влияние даже в сравнительно низких концентрациях, данные химические загрязнители среды должны быть отнесены к числу важнейших [4].

* Фрагмент диссертационной работы

Среди многочисленных «мишеней» тяжелых металлов свободные радикалы и противостоящие им антиоксидантные системы занимают особое положение, т.к. нарушение баланса между образованием и гашением свободных радикалов обычно приводит к развитию окислительного стресса.

С другой стороны, современные данные свидетельствуют, что основной гормон шишковидной железы мелатонин наряду с прочими свойствами проявляет четкую антиоксидантную активность [1]. В связи с этим представляется важным изучить состояние ферментативной и неферментативной антиоксидантной систем крови в условиях введения смеси солей тяжелых металлов, обнаруженных в почве и питьевой воде г. Ставрополя, и ее коррекцию мелатонином.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 110-150 г (в марте месяце). Животные были разделены на 4 группы. 1-я группа (контрольная) получала физиологический раствор внутрибрюшинно. Во 2-ю группу вошли животные, которым вводили смесь солей ТМ. Модель хронической интоксикации создавали путем внутрибрюшинного введения изучаемой комбинации металлов в течении 10 дней ежедневно. Соотношение доз металлов в комбинации приблизительно соответствовало среднему соотношению в атмосферном воздухе и питьевой воде г. Ставрополя: $K_2Cr_2O_7$ – 17,85 мг/кг $MnCl_2 \cdot 7H_2O$ – 20,4 мг /кг, $NiSO_4$ – 14,7 мг/кг, $Pb(COOH)_2$ – 36 мг/кг; $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ – 565,95 мг/кг; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ – 51,9 мг/кг $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ – 8,85 мг/кг. В 3-ей группе использовали мелатонин в дозе 0,1 мг/кг, внутрибрюшинно в течение 10 дней в вечернее время суток. Животным 4-й группы ТМ вводили утром, а вечером (18 ч) мелатонин.

Крыс содержали в условиях вивария при естественном освещении и максимальной стан-

дартизации температурного и пищевого режима со свободным доступом к воде и еде. Через 10 дней в периферической крови определяли следующие показатели: активность двух основных ферментов антиоксидантной защитной системы – каталазы (КАТ) [2] и супероксиддисмутазы (СОД) [3]; активность маркеров повреждения внутренних органов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также содержание в сыворотке крови общего белка, мочевины, билирубина и β -липопротеинов с помощью общепринятых лабораторных методов. Полученные результаты подвергали вариационной статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Десятидневная заправка крыс изучаемой комбинацией металлов привела к развитию интоксикации, признаками которой, как видно из приведенных данных (табл.), явились статистически значимые сдвиги в ферментативной (повышение активности АЛТ и падение уровня СОД и КАТ) и неферментативной (снижение содержания β -липопротеинов) системах. В то же время количество билирубина и мочевины практически не отличалось от величин, которые были получены у крыс контрольной группы.

Изменение биохимических показателей при использовании мелатонина в изучаемой дозе имело разнонаправленный характер: с одной стороны, достоверно повышалась активность каталазы (с $5,34 \pm 0,17$ до $7,71 \pm 0,36$, $p < 0,01$) и билирубина ($15,39 \pm 0,01$ против $14,02 \pm 0,2$), а с другой отмечалось снижение содержания АЛТ (с $0,186 \pm 0,02$ до $0,120 \pm 0,026$, $p < 0,01$), β -липопротеинов ($0,87 \pm 0,05$ до $0,48 \pm 0,09$, $p < 0,01$).

При использовании мелатонина на фоне заправки комбинацией солей металлов обнаружилось заметное увеличение содержания каталазы и падение содержания АСТ (табл.) по отношению к показателям контрольной группы крыс.

Таблица

Влияние смеси солей тяжелых металлов (СТМ) и мелатонина на некоторые биохимические показатели состояния организма в периферической крови крыс

	Билирубин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л	Общий белок, г/л	β -Липопротеины, г/л	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	СОД, МЕ/мл	Каталаза, МЕ/л
Физ. р-р	$14,02 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,51$	$64,3 \pm 1,7$	$0,87 \pm 0,05$	$0,199 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,02$	$325 \pm 13,3$	$5,34 \pm 0,17$
СТМ	$14,1 \pm 0,46$	$5,26 \pm 0,6$	$58,5 \pm 3^{**}$	$0,56 \pm 0,1$	$0,213 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,012^{**}$	$216,2 \pm 8,47^*$	$3,1 \pm 0,1^{**}$
Мелатонин	$15,39 \pm 0,01^*$	$5,22 \pm 0,5$	$59,5 \pm 3,08$	$0,48 \pm 0,09^*$	$0,202 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02^*$	$279 \pm 21,6$	$7,71 \pm 0,36^{**}$
СТМ + Мелатонин	$13,65 \pm 0,03$	$4,27 \pm 0,3$	$55,9 \pm 2,4$	$0,94 \pm 0,08^\#$	$0,172 \pm 0,0^\#*$	$0,17 \pm 0,02^\#$	$335 \pm 15,2^\#$	$7,2 \pm 0,1^\#*$

Примечание. Изменение показателя статистически значимо ($p < 0,01$):# – с группой «комбинация металлов»; * – с группой «Физ. р-р», ** – при $p < 0,001$

При сравнении этих показателей с величинами, полученными у животных, которым вводили смесь солей тяжелых металлов, было установлено, что активность АСТ и АЛТ снижается, а СОД и КАТ имела тенденцию к повышению. Со стороны неферментативной системы заметные сдвиги найдены только в уровне β -липопротеинов ($0,94 \pm 0,08$ против $0,56 \pm 0,1$, $p < 0,01$).

В целом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии мелатонина на дисбаланс показателей антиоксидантной защиты, обусловленный интоксикацией солями тяжелых металлов. Согласно полученным нами данным, умеренная гиперактивность (1,5 раза больше, чем в контрольной группе) индикаторного цитолитического фермента АЛТ может указывать на нарушение структуры мембран. Изменение целостности мембран способствует увеличению продукции O_2^- . В этом случае генерация супероксидных анионов возрастает и возникает угроза токсического поражения организма за счет действия активных форм кислорода [5, 6, 10].

Внутрибрюшинное введение смеси солей тяжелых металлов сопровождалось снижением активности СОД и КАТ, являющимися ключевыми антиоксидантными ферментами, что соответствует данным литературы. Так, повышению содержания свинца сопутствовали снижение активности СОД и более высокий уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. В условиях *in vitro* добавление свинца вызывало ингибирование активности СОД, КАТ и глутатиопероксидазы (ГП) в эритроцитах периферической крови, подчеркивая важную роль окислительного стресса в свинцовой интоксикации [6, 10]. На развитие окислительного стресса указывает и зарегистрированное нами снижение содержания β -липопротеинов.

Согласно полученным результатам, при сочетанном введении мелатонина негативное влияние ТМ ослабевало. Активность АЛТ снижалась и приближалась к норме, СОД и КАТ восстанавливали свою активность. Следовательно, можно предположить, что действие мелатонина направлено на защиту антиоксидантной системы клеток, с его способностью непосредственно связывать свободные радикалы. Так, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что мелатонин обладает значительно более выраженной активностью, чем такие мощные внутриклеточные антиоксиданты как глутатион и витамины Е и С [11]. Такая высокая антиоксидантная эффективность мелатонина не может быть объяснена только способностью мелатонина прерывать процесс липидной перекисидации путем инактивации радикала ROO. Возможно, что она может включать в себя еще и инактивацию радикала OH^\cdot , являющегося од-

ним из инициаторов процесса ПОЛ [7, 9]. Помимо высокой антиоксидантной активности, ряд авторов указывают на хелатирующие свойства мелатонина, которые выражаются в его способности образовывать прочные комплексы с такими металлами как Cu, Fe, Zn, Pb [9].

Заключение. Резонно полагать, что накапливаясь, тяжелые металлы приводят к изменению активности ферментов, нарушают целостность клеточных мембран, стимулируют перекисное окисление липидов, а мелатонин за счет своих антиоксидантных, хелатирующих свойств способен ослаблять их токсическое действие.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б. *Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии (итоги 20-летнего научного поиска)*. — Ставрополь: СГМА, 2004. — С. 20-23.
2. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. *Метод определения активности каталазы // Лаб. дело, 1988. — № 1. — С. 16-18.*
3. Макаревич О.П., Голиков П.П. *Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний // Лаб. Дело, 1983. — № 6. — С. 24-27.*
4. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. *Тяжелые металлы во внешней среде (современные гигиенические и токсикологические аспекты)*. — Минск: Наука и техника, 1994. — 285 с.
5. El-Missiry M.A. *Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant systems in male rats // J. Biochem. Mol. Toxicol., 2000. — V. 4. — P. 57-62.*
6. Ito Y., Niiya Kurita H., Shima S. et al. *Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead // Int. Arch. Occup. Environ Health, 1985. — V. 56. — P. 119-127.*
7. Pablos M.I., Agapito M.T., Gutierrez R., et al. *Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione-peroxides in several tissues of chicks // J. Pineal Res., 1995. — V. 9. — P. 111-115.*
8. Parmar P., Limson J., Nyokong T. et al. *Melatonin protects against copper-mediated free radical damage // J. Pineal Res., 2002. — V. 4. — P. 237-242.*
9. Reiter R.S., Melchiorri D., Sewerynek E. et al. *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant // J. Pineal Res., 1995. — V. 8. — P. 2-11.*
10. Sugawara E., Nakamura K., Miyake T. et al. *Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead // Br. J. Ind. Med., 1991. — V. 8. — P. 239-242.*
11. Susa N., Ueno S., Furukawa Y. et al. *Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)-induced DNA single-strand breaks, cytotoxicity, and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol., 1997. — V. 2. — P. 377-384.*

Материал поступил в редакцию 31.03.05.

K.S.Elbekyan

IMPACT OF MELATONIN ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF TOXICITY
OF HEAVY METALS SALTS AT INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION TO RATS

State Medical Academy of Stavropol

For account of its antioxidant and chelate properties, epiphyseal hormone melatonin is able to weaken certain shifts in biochemical indicators of peripheral blood in rats induced by the action of complexes of heavy metals salts.

УДК 576.31:616-43:613.633

Л.Т.Базелюк

ОЦЕНКА ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭНДОКРИННЫХ
ОРГАНАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний МЗ РК, Караганда, Республика Казахстан

При сочетанном действии в течение 4-х месяцев угольно-породной пыли и физической нагрузки наблюдается быстрый выход пылевых частиц в кровеносное русло, а также сдвиги в кислотно-щелочном равновесии в крови и в клетках эндокринных органов, что приводит к пониженной функции мозгового вещества надпочечников и щитовидной железы.

Ключевые слова: пыль, физическая нагрузка, бронхиальный лаваж, клетки эндокринных органов.

Введение. Систематически проводимые мероприятия по улучшению условий труда, внедрение новой техники изменили характер и степень воздействия вредных производственных факторов. В условиях длительного воздействия профессиональных вредных агентов относительно небольшой интенсивности возникновение или отсутствие заболеваний в значительной мере определяется состоянием адаптивных систем. На первый план выдвинулись стертые, латентные и легкие проявления профессиональной патологии. Этим и объясняется возросший в последние годы интерес к органам внутренней секреции в условиях современного производства, роль которых в приспособлении к вредным воздействиям общеизвестна [1, 2].

Наблюдение последних лет свидетельствуют о том, что профессиональные вредности могут быть факторами риска и способствовать развитию некоторых эндокринных заболеваний, в силу этого они заслуживают внимания и у представителей классической эндокринологии [3-6].

Клетки эндокринных органов являются наиболее чувствительными к действию различных экопроизводственных факторов. Данной информации в литературе мы не встречали.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение цитоморфологических показателей клеток бронхоальвеолярного лаважа, гипофиза, щитовидной, околотитовидной, поджелудоч-

ной железы и надпочечников при совместном действии угольно-породной пыли (УПП) и физической нагрузки (ФН) на экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 19 беспородных крысах-самцах (массой 200-230 г). Первая группа – контроль, 2-ая группа – эксперимент. Экспериментальным животным под слабым эфирным наркозом через ротовую полость в просвет трахеи вводили металлическую воронку и через нее в дыхательные пути вводили 1 мл физиологического раствора со взвесью 50 мг пыли, собранной на шахте «Шахтинская». Пыль содержала кварцевую фракцию (7,2-10,7%), витринит (63%), семивитринит (4%), фюзенит (11%), железо (0,79%), марганец (0,06%). Размер пылевых частиц составил 1-2 мкм (95%). Экспериментальным животным после затравки проводили физические нагрузки в течение 4 месяцев. Дозированная ФН создавалась на горизонтальном тредбане со скоростью движения беговой дорожки 20 м/мин., что соответствовало средней ФН по 2 ч 5 раз в неделю [7].

Для цитоморфологических исследований брали бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), для чего вскрывали мышцы передней поверхности шеи под слабым эфирным наркозом, выделяли трахею и вводили в ее просвет стальную иглу, которую фиксировали лигатурой. Через иглу в

Таблица 1

Цитоморфологические показатели (в %) клеток гипофиза при интратрахеальной заправке УПП + ФН (M±m; n = 19)

Объект исследования	Главные клетки		Ацидофильные клетки		Базофильные клетки	
	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные
Контроль, n = 9	52,0±4,5	10,1±3,7	18,7±3,1	9,2±1,5	8,2±1,4	1,8±0,2
УПП + ФН, 4 мес., n = 10	47,8±5,01	12,1±1,8	17,3±3,03	3,7±0,9*	16,8±2,5*	2,32±0,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2-5 * – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой (p < 0,05)

Таблица 2

Цитоморфологические показатели (в %) клеток щитовидной железы при интратрахеальной заправке УПП + ФН (M±m; n = 19)

Объект исследования	А-клетки		В-клетки (клетки Ашкинази)		С-клетки		НЛ
	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные	
Контроль, n = 9	12,5±3,2	3,6±1,05	17,6±4,2	10,7±1,9	48,4±6,5	7,2±0,7	-
УПП + ФН, 4 мес., n = 10	25,1±4,3*	37±4,2*	17,2±2,1	6,5±0,7*	5,9±1,4*	0,7±0,2*	7,6±1,5*

легкие вводили 2 мл физиологического раствора и тут же отсасывали перфузат с альвеолярными клетками. Полученный перфузат центрифугировали при 2000 об./мин. в течение 10 минут, делали мазки и высушивали в термостате при температуре 37°C. После взятия БАЛ из турецкого седла выделяли гипофиз, приготавливали гомогенат и делали мазки. Со щитовидной, околотитовидной и поджелудочной желез и надпочечников получали мазки – отпечатки, которые высушивали при комнатной температуре. Мазки-отпечатки фиксировали в смеси Никифорова 10 мин., после фиксации окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопировании считали 300 клеток с каждого препарата. Изучали популяцию клеточного состава в мазках эндокринных органов. При микроскопировании эндокринных клеток обращали внимание на количество гранул, которые находятся внутри клеток, выделяли при этом гиперхромные (много гранул), дегранулированные (с редкими гранулами) клетки и клетки с явными морфологическими признаками деструкции.

Экспериментальный материал был обработан методом вариационной статистики. Различия значений считали достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Цитоморфологический анализ полученных данных при интратрахеальной заправке УПП + ФН в сроки 4 мес. в

дозе 50 мг на каждое животное позволил обнаружить в БАЛе резкое снижение количества нормальных нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов в 6,6 и 10,6 раз, соответственно. Количество дегенерированных нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов увеличилось в 4,6 и 7,6 раз, при этом 64,4% макрофагов оказались полностью разрушенными. По сравнению с контрольной группой было увеличено в 19,5 раз и число дегенерированных реснитчатых эпителиальных клеток. Деструктивные процессы в клетке проявлялись гомогенизацией цитоплазмы, пикнозом ядра, утратой микроворсинок на их поверхности. Снижение количества нормальных нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов и повышение их деструкции может быть следствием оксидативного стресса организма животных, испытывающих совместное действие УПП и ФН, и отражающим развитие пылевой патологии легких.

В клетках гипофиза наблюдали повышение количества гранулированных базофильных клеток в 2 раза, а также снижение количества дегранулированных ацидофильных клеток в 2,4 раза и повышение на 30% дегранулированных базофильных клеток (табл. 1).

Со стороны щитовидной железы было отмечено повышение количества гранулированных А-клеток в 2 раза, количества дегранулированных А-клеток – в 10,2 раз. Количество дегранулированных В-клеток и С-клеток снижалось,

Таблица 3

Цитоморфологические показатели (в %) клеток околотитовидной железы при интратрахеальной заправке УПП + ФН ($M \pm m$; n = 19)

Объект исследования	Главные клетки		Оксифильные клетки		НЛ
	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные	
Контроль, n = 9	40 \pm 3,2	10,3 \pm 1,6	40,7 \pm 1,9	9 \pm 1,5	-
УПП + ФН, 4 мес., n = 10	40,5 \pm 3,9	15,1 \pm 2,3*	27,6 \pm 3,2*	15,8 \pm 1,8*	0,90 \pm 0,3

Таблица 4

Цитоморфологические показатели клеток поджелудочной железы (в %) при интратрахеальной заправке УПП + ФН ($M \pm m$; n = 19)

Объект исследования	В-клетки		А-клетки		Д-клетки	
	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные
Контроль, n = 9	40,3 \pm 4,1	24 \pm 2,1	17,2 \pm 2,7	11,2 \pm 2,7	5,3 \pm 1,4	2,0 \pm 0,5
УПП + ФН, 4 мес., n = 10	35,4 \pm 3,3	22 \pm 3,1	17,9 \pm 1,9	6,7 \pm 1,5	15,2 \pm 2,2*	2,8 \pm 0,9

Таблица 5

Цитоморфологические показатели (в %) клеток надпочечников при интратрахеальной заправке УПП+ФН ($M \pm m$; n = 19)

Объект исследования	Хромаффинные клетки			
	гранулированные	дегранулированные	гранулированные	дегранулированные
Контроль, n = 9	38,3 \pm 5,8	21,5 \pm 3,7	30,2 \pm 4,3	10,0 \pm 3,2
УПП + ФН, 4 мес., n = 10	14,7 \pm 2,7*	11,6 \pm 0,7*	60,3 \pm 6,1*	13,4 \pm 2,3

соответственно, на 65% и в 10,2 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В околотитовидной железе также наблюдали изменения: количество гранулированных оксифильных клеток было снижено, а дегранулированных главных и оксифильных клеток – повышено на 47 и 75% (табл. 3).

В поджелудочной железе наблюдали только цитоморфологические изменения в гранулированных дельта-клетках, где количество их возросло в 2,9 раз, а остальные клетки (бета и альфа) оставались без изменения (табл. 4).

При исследовании клеточного состава мозгового вещества надпочечников было обнаружено снижение количества гранулированных светлых клеток – I типа в 2,6 раз и снижение количества на 85% дегранулированных клеток; количество темных клеток – II типа было повышено в 2 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Известно, что в очищении легких от накопившегося в них пыли основная роль принадлежит альвеолярным макрофагам. Фагоцитоз УПП приводит к накоплению дегенеративно

измененных макрофагов. Продукты распада альвеолярных макрофагов, погибших после фагоцитоза, содержат многочисленные факторы, среди которых большое значение имеет фактор, привлекающий нейтрофилы. Сами нейтрофилы обладают гораздо более высокой способностью к генерации супероксидных радикалов, чем макрофаги. Генерируемые нейтрофилами и макрофагами O_2 и H_2O_2 могут оказывать повреждающее действие на окружающие ткани. Так, в условиях нашего эксперимента выявили накопление дегенеративно измененных цилиндрических клеток в БАЛе. О развитии эндотоксемии свидетельствует образование средних молекул в БАЛе и высокое их содержание в ткани легких. У животных с развитым антрополикотом уже при средней ФН резко активизируются основные вегетативные системы жизнеобеспечения – дыхание и кровообращение, которые могут способствовать ослаблению функций нервно-эндокринной системы.

Выводы. 1. При сочетанном действии УПП + ФН в течении 4 мес. обнаружены выраженные изменения в БАЛе, что проявилось накоплением

деструктивно измененных нейтрофилов, макрофагов и реснитчатых эпителиальных клеток.

2. Изменения в БАЛе при развитии антракосиликоза у экспериментальных животных сопровождались гиперфункцией базофильных клеток гипофиза, понижением функции клеток мозгового вещества надпочечников и щитовидной железы.

Список литературы

1. Зорина Л.А., Сорокина Н.С. Руководство по профессиональным заболеваниям. — М.: Медицина, 1983. — С. 87-125.

2. Гацкий Г.Я., Садыков Ж.А., Бережная И.М. Сб.: Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды: Тез. докл. II Всесоюз. конф. 21-23 сентября. — Л., 1983. — 203 с.

3. Алексеев С.В., Усенко В.Р. Руководство по гигиене труда. — М., 1988. — С. 212.

4. Зельцер М.Е., Абылаев Ж.А. и др. Очерки профессиональной эндокринологии. — Алма-Ата: Галым, 1991. — 168 с.

5. Панков Ю.А. Все органы, ткани и клетки животных и человека являются эндокринными // Вестник РАМН, 2001. — № 5. — С. 14-18.

6. Устьянцев С.Л. Новый метод гигиенической оценки сочетанного воздействия химического вещества и физической нагрузки // Мед. труда и пром. экол., 1999. — № 5. — С. 32-33.

7. Колбасин П.Н., Шпак С.И. Влияние хлор- и фторфосфорорганических пестицидов при динамических физических нагрузках на деградацию тканевых базофилов // Гиг. и санитар. 1993. — № 3. — С. 50-51.

Материал поступил в редакцию 28.04.05.

L. T. Bazelyuk

ASSESSMENT OF CYTOMORPHOLOGIC CHANGES IN ENDOCRINE ORGANS OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT EXPOSURE TO JOINT IMPACT OF COAL DUST AND PHYSICAL LOAD

National Center for Occupational Hygiene and Diseases, Ministry of Health of Kazakhstan, Karaganda

A joint effect of coal dust and physical load for 4 months brought to light fast entry of dust particles into the blood circulation system as well as shifts in acid-alkali equilibrium in blood and cells of endocrine organs which results in reduced functioning of substantia medullaris in adrenal and thyroid glands.

УДК 613.63

З.Ю.Сираева*, Н.Г.Захарова, О.Н.Ильинская, А.В.Гарусов

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО ПРОТРАВИТЕЛЯ СЕМЯН ЗЕРНОВЫХ КУЛЬТУР БИОФУНГИЦИДА БАЦИЗУЛИН

Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, Казань

Показано, что перспективный для использования в широкомасштабном сельскохозяйственном производстве биофунгицид бацизулин не оказывает общетоксического действия на организм экспериментальных животных. Согласно действующей в Российской Федерации гигиенической классификации пестицидов биопрепарат относится к препаратам 4-го класса опасности.

Ключевые слова: биофунгицид бацизулин, острая токсичность, кумулятивный эффект, диссеминация.

Введение. В настоящее время в деле защиты растений остро встает принципиально новая задача — создание препаратов не только эффективных против вредных объектов, но и не обладающих общетоксическим, кумулятивным и мутагенным действием на теплокровные объекты. В Казанском государственном университете разработан новый микробиологический препарат — бацизулин, предназна-

ченный для обработки семян и посевов зерновых культур против широкого спектра возбудителей заболеваний растений [10]. Биофунгицид в жидкой препаративной форме содержит биомассу *Bacillus sp.3* при следующем соотношении компонентов (об.%): биомасса *Bacillus sp.3* — живых микробных клеток и спор не менее $1 \cdot 10^{10}$ КОЕ в 1 мл препарата — 94,0-99,5, стабилизатор «гуми» (ООО НВП «Башинком», Уфа) — 0,5-2,0. Бацизулин, наряду с высокими хитиназной, амилазной, протеазной активно-

* Фрагмент диссертационной работы

стями [8], обладает способностью осуществлять микробиологическую трансформацию органических и неорганических соединений фосфора в доступную для растений форму [9], положительно воздействует на биологическую активность и плодородие почвы [11]. Эти ценные качества удачно сочетаются с отсутствием фитотоксического эффекта и цитогенотоксического действия препарата на различные растительные объекты [10]. В связи с перспективностью использования бацизулина в сельскохозяйственном производстве целью настоящей работы явилось обоснование безопасности применения препарата для теплокровных животных, его токсикологическая характеристика и определение класса опасности согласно действующей в Российской Федерации гигиенической классификации пестицидов.

Материалы и методы исследования. Токсикологические исследования на теплокровных животных проведены на базе Казанского государственного медицинского университета в соответствии с принятыми методическими разработками [5, 6]. Параметры токсичности бацизулина определяли в экспериментах на белых беспородных крысах массой 180-240 г. При формировании групп экспериментальных животных учитывали пол, возраст и массу тела в качестве определяющих показателей.

Параметры острой токсичности биопрепарата изучали при однократном внутрижелудочном введении в дозах $1 \cdot 10^{10}$, $0,5 \cdot 10^{10}$, $0,25 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг массы тела животного (по 12 самцов и 12 самок). Выбор максимальной дозы произведен в соответствии с рекомендуемой в производстве нормой расхода биопрепарата (при протравливании семян – 1,5-2,0 л/т) и согласно существующим физиологически обоснованным нормативам по внутрижелудочному введению

лабораторным животным. Срок наблюдения за животными – 14 дней.

Определение острой дермальной токсичности проводили путем аппликации салфетки, пропитанной нативным препаратом или 50%-ным водным раствором (в дозах $0,25 \cdot 10^{10}$ и $0,125 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг соответственно), на эпилированный участок кожи боковой поверхности туловища крыс (по 6 самцов и 6 самок на дозу) площадью 16 см². через 4 ч суспензию с кожи смывали стерильной водой. Контрольным животным наносили стерильную воду в эквивалентном объеме.

Изучение кумулятивных свойств проводили на белых крысах (по 12 самцов и 12 самок) в условиях внутрижелудочного введения препарата по 5 раз в неделю в течение 8 недель в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ/кг, равной 1/10 от максимальной испытанной в остром эксперименте. Контрольным животным вводили стерильную воду.

Хроническое действие на организм белых крыс исследовали в условиях 6-ти месячного (по 5 раз в неделю) внутрижелудочного воздействия малых доз ($1 \cdot 10^8$, $1 \cdot 10^7$, $1 \cdot 10^6$ КОЕ/кг). Каждая группа животных состояла из 24 самцов и 24 самок. Массу тела, гематологические, биохимические и патоморфологические показатели учитывали в динамике через 2, 4, 6 месяцев и после месячного восстановительного периода. Для этого часть животных из каждой экспериментальной группы в течение курса введения биопрепарата и через 24 ч после его окончания выводили из опыта.

Общее состояние животных контрольных и опытных групп оценивали по двигательной активности, характеру потребления корма и воды, состоянию слизистых оболочек, шерстного и кожного покрова, массе тела. В период наблюдения в подопытных вариантах отмечали кли-

Таблица 1

Масса тела (г) белых крыс при ежедневном внутрижелудочном введении бацизулина в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ/кг/день в течение 8 недель

Группа животных	Неделя эксперимента, М±m								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Самцы</i>									
Контроль	191,3±7,2	203,5±17,6	211,2±16,5	220,2±19,1	225,7±10,2	226,3±11,5	228,6±12,4	229,4±12,0	231,6±12,9
Бацизулин	191,4±6,2	200,8±15,9	208,4±14,8	217,4±16,8	223,5±14,4	224,0±13,8	229,1±15,9	230,4±16,6	230,8±15,1
<i>Самки</i>									
Контроль	178,2±9,1	189,9±10,3	194,7±12,7	210,2±13,6	207,4±11,0	212,5±13,5	215,4±10,9	218,0±13,1	219,3±9,1
Бацизулин	178,3±7,7	184,4±9,2	191,3±13,2	199,3±10,8	204,9±11,3	208,1±10,5	211,9±10,2	215,8±12,3	217,9±8,7

Гематологические и биохимические показатели крови белых крыс через 24 ч после окончания 8-ми недельного курса введения препарата бацизулин (в числителе) в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ/кг/день и после окончания восстановительного периода (в знаменателе) / $p < 0,05$ /

Показатель	Группа животных				
	самцы		самки		
	контроль	бацизулин	контроль	бацизулин	
<i>Гематологические показатели</i>					
Гемоглобин, г/л	118±11,8	120±9,7	107±10,0	109±9,5	
	122±11,3	124±10,6	109±8,7	111±10,3	
Эритроциты, млн/мкл	6,0±0,05	6,2±0,20	6,0±0,11	6,0±0,24	
	6,2±0,12	6,2±0,27	5,9±0,16	5,9±0,2	
Гематокритная величина, %	46,2±0,3	47,1±0,7	45,9±0,8	46,2±0,8	
	48,1±0,7	48,0±0,5	48,7±0,6	45,4±0,4	
Средний объем эритроцитов, мкм ³	77,0±0,2	75,9±0,6	76,5±1,1	77,0±1,0	
	77,6±0,4	77,4±0,7	82,5±0,9	76,9±2,1	
Ретикулоциты, %	2,3±0,2	2,4±0,2	2,4±0,1	2,2±0,1	
	2,7±0,1	2,6±0,2	2,5±0,1	2,5±0,1	
Тромбоциты, тыс./мкл	549±10	537±19	454±19	461±21	
	560±18	566±20	450±12	453±14	
Время свертываемости, с	305,8±	318±12	298±9	299±8	
	306±9	310±7	302±6	303±8	
СОЭ, мм/ч	2,7±0,2	2,8±0,1	2,3±0,2	2,5±0,4	
	2,9±0,4	3,0±0,3	2,5±0,1	2,6±0,2	
Лейкоциты, тыс./мкл	13,2±0,9	15,1±1,1	11,8±0,7	12,8±1,0	
	12,9±1,1	13,0±0,8	12,0±0,9	12,1±0,8	
Лейкоцитарная формула, %	базофилы	0	0	0	0
		0	0	0,2±0,02	0,2±0,02
	эозинофилы	2,0±0,2	2,1±0,2	1,5±0,1	1,7±0,15
		1,7±0,2	1,7±0,15	1,4±0,2	1,4±0,2
	юные	0	0	0	0
		0	0	0	0
	палочкоядерные	2,0±0,4	2,1±0,5	1,8±0,3	1,9±0,5
		2,2±0,4	2,2±0,4	1,6±0,4	1,7±0,4
сегментоядерные	21,8±2,1	23,1±1,5	22,0±1,9	22,1±1,5	
	21,0±1,6	20,3±1,2	19,9±1,7	20,2±1,8	
лимфоциты	69,4±1,4	68,2±2,2	68,2±1,7	67,3±1,2	
	72,0±2,3	71,5±2,4	71,2±2,0	71,8±2,6	
моноциты	4,8±0,6	4,5±0,9	3,8±0,2	3,9±0,3	
	4,2±0,4	4,3±0,6	3,6±0,4	3,6±0,2	
<i>Биохимические показатели сыворотки крови</i>					
Общий белок, г/л	69,8±2,2	68,4±2,1	70,9±2,1	71,4±1,2	
	73,1±4,0	72,8±0,9	68,4±3,8	70,2±1,6	
Глюкоза, ммоль/л	6,0±0,5	5,9±0,3	5,7±0,4	5,2±0,3	
	5,3±1,0	5,4±0,4	5,6±0,6	5,7±0,4	
Мочевина, ммоль/л	3,05±0,26	2,97±0,18	3,94±0,22	2,78±0,20	
	3,46±0,31	3,40±0,28	2,83±0,27	2,90±0,23	
Общий холестерин, ммоль/л	2,84±0,22	2,87±0,18	2,92±0,26	2,98±0,22	
	3,05±0,26	2,90±0,21	3,38±0,27	3,40±0,31	
Креатинин, ммоль/л	84,72±8,20	82,05±8,06	68,86±6,00	66,41±5,9	
	80,53±6,12	79,97±6,33	73,44±6,91	71,69±6,04	
Билирубин, ммоль/л	15,11±1,27	16,76±1,19	15,90±1,02	15,04±1,34	
	17,25±0,94	18,07±1,74	16,54±1,83	16,97±1,44	
Щелочная фосфатаза, нмоль/(с·л)	386±26	395±29	308±21	317±30	
	332±31	339±24	294±23	296±33	

нические симптомы интоксикации. Взвешивание крыс производили перед началом (при формировании групп экспериментальных животных) и после окончания введения препарата и восстановительного периода; во время введения препарата при изучении кумулятивного эффекта и хронической токсичности – 1 раз в неделю и месяц соответственно.

Клинические анализы периферической крови белых крыс проводили согласно [3]. Подсчет форменных элементов в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза, осуществляли с помощью световой микроскопии; концентрацию гемоглобина определяли по методу Салли. Биохимические показатели сыворотки крови определяли унифицированными методами: общий белок – по биуретовой реакции, глюкозу – глюкозооксидазным методом по окислению ортотолидина и мочевины – по цветной реакции с диацетилмонооксимом; креатинин – по цветной реакции Яффе (методом Поппера), общий холестерин – по реакции с уксусным ангидридом (методом Илька), активность щелочной фосфатазы – по гидролизу п-нитрофенилфосфата (методом Бесселя-Лоури-Брока), общий билирубин – по диазореакции в присутствии акселератора (методом Эндрассика-Киеггорна-Грофа) [3].

Перед началом экспериментов у экспериментальных животных проводили фоновое изучение бактериоценоза кишечника. В остром эксперименте материал для анализа отбирали до и после введения препарата. В период введения препарата в хроническом эксперименте и в опыте по выявлению возможного кумулятивного эффекта материал для анализа отбирали ежемесячно; после окончания курса введения и восстановительного периода проводили заключительное изучение кишечного микробиоценоза. Суспензию посевного материала готовили на фосфатно-солевом буфере pH 7,2-7,4. Посевы 10-кратных разведений осуществляли на селективные среды не позднее одного часа после забора материала. Родовую и видовую идентификацию выделенных бактерий проводили согласно [1, 2].

По окончании срока наблюдения во всех вариантах опыта осуществляли умерщвление крыс путем ингаляции эфира с целью проведения вскрытия и дальнейшего патолого-анатомического исследования, включающего анализ макроскопической картины органов грудной и брюшной полостей. Микроскопическое изучение структуры сердца, легких, органов иммунной защиты (селезенки, вилочковой железы, лимфатических узлов), печени, почек, кишеч-

ника у животных, получивших максимальные испытываемые дозы, проводили после приготовления гистологических препаратов (парафиновые срезы толщиной 7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином).

Диссеминационный эффект *Bacillus sp.3* в остром и хроническом экспериментах определяли методом отпечатка частей органов на поверхность мясо-пептонного агара. Критерием диссеминации в органах считали наличие роста колоний *Bacillus sp.3* на поверхности питательной среды.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически, используя критерий Стьюдента [4].

Результаты и обсуждение. Изучение острой пероральной токсичности бацизулина показало отсутствие у экспериментальных животных признаков интоксикации как непосредственно после введения препарата, так и в течение всего последующего периода наблюдения. Потребление пищи и воды, а также двигательная активность соответствовали норме [12]. При анализе гематологических показателей не выявлено статистически достоверных отличий от контроля. Изучение макро- и микроскопического строения внутренних органов животных, получивших максимальную дозу препарата, показало отсутствие каких-либо изменений, связанных с однократным воздействием бацизулина. Гибели лабораторных животных в течение всего срока наблюдения не выявлено. Ввиду отсутствия гибели животных при введении максимальной испытанной дозы ($1 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг массы тела животного) определение DL_{50} не представлялось возможным.

При определении острой дермальной токсичности в условиях накожной аппликации установлено отсутствие какого-либо раздражающего эффекта препарата как после нанесения препарата, так и в последующие 14 дней наблюдения. Раздражения кожи животных, клинических симптомов интоксикации и гибели крыс не выявлено.

Анализ результатов эксперимента по изучению возможного кумулятивного эффекта препарата при введении в желудок показал положительную динамику изменения массы тела животных подопытных и контрольных групп (табл. 1). В течение всего периода наблюдения потребление животными корма и воды соответствовало физиологической норме. Общее состояние животных в подопытных и контрольных группах не отличалось.

По результатам гематологического анализа незначительное превышение уровня лейкоци-

тов по сравнению с контролем, находящееся в пределах физиологической нормы, выявлено по лейкоцитарной формуле у самцов через 24 ч после окончания курса введения препарата. Как видно из данных табл. 2, сдвига лейкоформулы влево, возникающего в случае развития в организме острого воспалительного процесса инфекционной природы и характеризующегося повышением процентного содержания в крови палочкоядерных нейтрофилов, а также появлением незрелых гранулоцитов (миелоциты и метамиелоциты) [3], не выявлено. Статистически незначимые ($p < 0,05$) количественные различия по содержанию лейкоцитов в контрольной и подопытной группах устранились в восстановительном периоде. Анатомо-патологических нарушений при визуальном осмотре и отклонений от нормы при микроскопическом анализе гистологических препаратов со стороны внутренних органов не обнаружено; гибели животных на всем протяжении опыта не зарегистрировано. Коэффициенты массы внутренних органов животных подопытных групп не имели статистически значимых различий с контролем и соответствовали норме (табл. 3).

Внутрижелудочное хроническое воздействие малых доз бацизулина ($1 \cdot 10^8$, $1 \cdot 10^7$, $1 \cdot 10^6$ КОЕ/кг) по 5 раз в неделю в течение 6 месяцев не приводило к гибели экспериментальных крыс. Масса тела животных опытных и контрольных групп не имела достоверных различий и соответствовала физиологической норме. При вскрытии крыс, умерщвленных после окончания 6-ти месячного курса введения бацизулина,

патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Гистологический анализ органов и тканей лабораторных животных показал отсутствие токсических эффектов. Гематологические и биохимические показатели не имели достоверных отличий от контрольного уровня.

Согласно данным многолетних исследований, проводимых во ВНИИГИНТОКС, ряд бактериальных препаратов (битоксибациллин, лепидоцид и др.) может оказывать дисбактериотическое действие, нарушая количественные взаимоотношения нормальной микрофлоры организма [7]. В нашем случае хроническое воздействие бацизулина в максимальной испытанной дозе не оказывало выраженного действия на показатели анаэробной составляющей (бифидобактерии, лактобациллы, клостридии) микробоценоза крыс, а также не сопровождалось заметными изменениями со стороны аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов кишечника. Статистический анализ результатов эксперимента и сопоставление их с нормами количественного содержания различных представителей микрофлоры кишечника крыс показал, что в течение опыта, после его окончания и в восстановительный период во всех группах животных концентрации изученных микроорганизмов существенно не изменялись и находились в интервале нормальных показателей.

При микробиологическом анализе посевов со срезов внутренних органов, произведенных методом отпечатка, ни в одном из серии опытов не была выделена чистая культура *Bacillus sp.3*. Штамм не обладает способностью к диссе-

Таблица 3

Коэффициенты массы внутренних органов белых крыс после окончания 8-ми недельного курса внутрижелудочного введения препарата бацизулин в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ/кг/день (в числителе) и после окончания восстановительного периода (в знаменателе) / $p < 0,05$ /

Группа животных	Коэффициенты массы внутренних органов, М±m						
	сердце	легкие	печень	почки	селезенка	щитовидная железа	семенники
<i>Самцы</i>							
Контроль	3,53±0,20	7,4±0,30	36,3±1,11	6,0±0,20	3,4±0,22	0,07±0,009	9,9±0,65
	3,51±0,18	7,5±0,18	41,3±1,40	6,1±0,18	3,3±0,19	0,08±0,008	10,6±0,42
Бацизулин	3,49±0,06	7,4±0,09	36,0±1,51	5,8±0,40	3,5±0,15	0,08±0,008	9,1±0,49
	3,56±0,17	7,6±0,08	41,8±1,10	6,1±0,22	3,3±0,24	0,08±0,005	10,4±0,82
<i>Самки</i>							
Контроль	3,32±0,09	7,2±0,33	35,4±1,20	5,9±0,45	2,9±0,21	0,08±0,008	-
	3,40±0,11	7,1±0,24	40,8±0,50	5,6±0,30	3,2±0,18	0,09±0,007	-
Бацизулин	3,35±0,18	7,3±0,29	37,4±2,30	5,8±0,42	3,0±0,07	0,07±0,013	-
	3,41±0,07	7,1±0,15	40,3±0,60	5,7±0,24	3,2±0,15	0,08±0,012	-

минации в кровь и внутренние органы (легкие, печень, поджелудочная железа, стенка кишечника, почки, надпочечники, селезенка, лимфатические узлы и репродуктивные органы) экспериментальных животных ни через 2 месяца введения препарата в случае оценки кумулятивного эффекта, ни через 6 месяцев в хроническом эксперименте. Это соответствует данным литературы об отсутствии адаптационной способности штаммов-продуцентов микробных препаратов к тканям теплокровного организма и возможности тканевого размножения бактерий-продуцентов биопрепаратов ввиду несоответствия интервала оптимальных для роста бактерий условий нормальным физиологическим показателям организма теплокровных животных [7].

Выводы: 1. По результатам оценки острой пероральной токсичности бацизулин относится к пестицидам 4-го класса опасности. DL_{50} препарата для белых беспородных крыс при однократном внутрижелудочном введении превышает максимальную испытанную дозу — $1,0 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг, рассчитанную в соответствии с рекомендуемой в производстве нормой расхода биопрепарата.

2. По острой дермальной токсичности бацизулин относится к пестицидам 4-го класса опасности; не обладает раздражающим действием при нанесении на кожу в дозах менее или равных $0,25 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг.

3. Кумулятивные свойства препарата при пероральном введении в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ/кг в течение 8 недель не выражены; согласно гигиенической классификации препарат относится к пестицидам 4-го класса опасности (коэффициент кумуляции выше 4).

Список литературы

1. Берджи М. *Определитель бактерий*. — М.: Мир, 1997. — Т. 1, 2.
2. Выделение и идентификация бактерий семейства *Enterobacteriaceae* / Учебно-методическое пособие под ред. А.М.Мардановой, В.И.Вершининой. — Казань: Изд-во КГУ, 2002. — 34 с.
3. Лабораторные методы исследования в кли-

нике / Справочник под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

4. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. — М.: Высшая школа, 1973. — 343 с.

5. *Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов №4263-87*. — Киев: ВНИИГИНТОКС, 1987.

6. *Методические указания по экспериментально обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды. №5789/1-91 от 11.06.1991*. — М.: МЗ СССР, 1991. — 22 с.

7. Омельянец Г.Г. *Микробные пестициды: оценка безопасности и гигиенические аспекты применения // Защита растений, 1992*. — № 2. — С. 22.

8. Сираева З.Ю., Захарова Н.Г., Вершинина В.И. и др. *Хитиназная активность природных штаммов *Bacillus* sp., перспективных для создания биопрепаратов // Матер. VII Междунар. конф. «Совр. перспективы в иссл. хитина и хитозана». С.-П.-Репино (15-18 сент., 2003)*. — М.: ВНИРО, 2003. — С. 411-413.

9. Сираева З.Ю., Захарова Н.Г., Егоров С.Ю. и др. *Пути повышения плодородия и урожайности сельскохозяйственных культур в Республике Татарстан // Труды Междунар. конф. «Роль почвы в формировании естественных и антропогенных ландшафтов»*. — Казань: Фэн, 2003. — С. 434-436.

10. Сираева З.Ю., Захарова Н.Г., Егоров С.Ю. *Использование бактерий из рода *Bacillus* // Вестник РАСХН, 2004*. — № 5. — С. 71-75.

11. Сираева З.Ю., Захарова Н.Г., Егоров С.Ю. *Влияние биопрепаратов на основе бактерий рода *Bacillus* на биологическую активность почвы // Труды Междунар. биотехнол. центра МГУ: II Междунар. науч. конф. «Биотехнология — охране окружающей среды» (Ч. II)*. — М.: Спорт и культура, 2004. — С. 174-177.

12. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шевтель В.О. и др. *Проблема нормы в токсикологии*. — М.: Медицина, 1991. — 204 с.

Материал поступил в редакцию 29.09.05.

Z.Yu.Sirayeva, N.G.Zakharova, O.N.Ilyinskaya, A.V.Garusov

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF BATSIZULIN BIOFUNGICIDE. A NEW SEED DISINFECTANT FOR GRAIN-CROPS

V.I.Ulyanov-Lenin State University of Kazan

It is shown that batsizulin biofungicide perspective for a large-scale application in agriculture did not exert any general toxic effect on the organism of experimental animals. According to the hygienic classification of pesticides in force in the Russian Federation, the hazard class 4 is assigned to this biopreparation.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (095 Сернов)

ЛЕВ НИКОЛАЕВИЧ СЕРНОВ

к 50-летию со дня рождения

21 января 2006 г. исполнилось 50 лет со дня рождения генерального директора ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (Старая Купавна, Московская область) заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора **Льва Николаевича Сернова**.

Л.Н.Сернов родился в г. Краснослободске Мордовской АССР. С золотой медалью окончил среднюю школу, а в 1979 г. с отличием — медицинский факультет Мордовского госуниверситета. Во время обучения в аспирантуре при кафедре фармакологии в 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную лекарственной коррекции токсических эффектов строфантина при острой ишемии миокарда.

С 1986 г. работает во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) старшим, ведущим, главным научным сотрудником, зав. лабораторией, зав. отделом фармакологии, а с 1996 г. — директором. В 1991 г. защитил докторскую диссертацию, а в 1994 г. ему было присвоено ученое звание «профессор».

Работая в должности директора ВНЦ БАВ, Л.Н.Сернов много внимания уделяет проблеме разработки воспроизводимых лекарственных средств (дженериков), представляющих собой биоэквиваленты лучших представителей зарубежных препаратов, а также внедрению в медицинскую практику оригинальных отечественных лекарственных средств.

При этом особый акцент делается на изучение сравнительной безопасности разработанных дженериков по сравнению с зарубежными аналогами. Для проведения подобных исследований в ВНЦ БАВ функционирует уникальный виварный комплекс, включающий в себя все виды лабораторных животных, в том числе собак породы Бигли. Помимо задач лекарственной токсикологии, в



ВНЦ БАВ под руководством Л.Н.Сернова осуществляются исследования и по проблемам промышленной токсикологии.

Под руководством Л.Н.Сернова защищено 35 диссертаций, среди которых 11 докторских.

Список научных трудов включает свыше 230 публикаций и изобретений, в том числе три монографии: «Биотехнологический цитохром С» (1997 г.), «Элементы экспериментальной фармакологии» (2000 г.), «Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции» (2001 г.).

Л.Н. Сернов является членом Правления Всероссийского научного общества фармакологов, членом Фармакологического комитета МЗСР РФ, председателем диссертационного совета Д 217.004.01 при ВНЦ БАВ, членом редколлегии «Химико-фармацевтического журнала».

За заслуги в научной деятельности и личный вклад в разработку и внедрение новых лекарственных средств в 1998 г. Л.Н.Сернову указом Президента Российской Федерации присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2000 г. награжден Почетной Грамотой Минпромнауки России, в 2003 г. присвоено звание Лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В дни юбилея горячо поздравляем Льва Николаевича Сернова, желаем ему долгих лет творческого труда и новых успехов на благо науки и практического здравоохранения.

Президиум Всероссийского научного общества фармакологов

Фармакологический комитет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Редакция журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология»

Ученики, друзья, коллеги

ПОЗДРАВЛЯЕМ

23 декабря 2005 г. исполнилось 75 лет со дня рождения члену редколлегии журнала «Токсикологический вестник», одному из ведущих отечественных токсикологов, доктору биологических наук, профессору, академику РАЕН, заслуженному деятелю науки РФ **Филову Владимиру Александровичу**.

Профессор В.А. Филлов — один из создателей учения о хемобиокинетике. Изучал практические аспекты связи структуры ксенобиотиков и их токсического действия, биотрансформацию сложных эфиров в организме. Создал лизосомную концепцию воздействия на злокачественный рост. Организатор создания и руководитель авторского коллектива многотомного справочного энциклопедического издания «Вредные

химические вещества», руководств «Основы общей промышленной токсикологии» и «Фармакинетика», соавтор монографии «Количественная токсикология», переведенной на несколько иностранных языков. Автор и соавтор разработки противоопухолевых препаратов сегидрин, диоксаэт, хлонизол и многоцелевого препарата олипифат.

Поздравляем Владимира Александровича со знаменательной датой. Желаем доброго здоровья и успехов в работе.

**Правление Всероссийской общественной организации токсикологов
Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»**

**СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ**

УДК 614.878(063)

**СЕМИНАР «ВОЗДЕЙСТВИЕ ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
НА ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ И СОСТОЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ:
ПОЛИТИКА РОССИИ И СТРАН ЕС
В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ»
14-15 ноября 2005 г., Москва**

Семинар, прошедший 14-15 ноября 2005 г. в Москве при координации Центра «Эко-Согласие», в сотрудничестве и при финансовой поддержке шведской организации «Химический секретариат», Международного проекта по ликвидации стойких органических загрязнителей (СОЗ) и Европейского «Эко-Форума», был первым межсекторальным и межорганизационным семинаром в регионе Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии (ВЕКЦА), на котором детально обсуждались возможности гармонизации национальных природоохранных законодательств стран ВЕКЦА с новым химическим законодательством Европейского Союза REACH (Регистрация, оценка, лицензирование и ограничения для химических веществ).

Семинар в Москве открыл серию встреч, на которых будут рассмотрены проблемы осуществления REACH и его соответствия национальным системам стандартов. В январе 2006 г. мероприятия подобного рода пройдут в Беларуси и Украине. В московском семинаре приняли участие представители неправительственных организаций ВЕКЦА, эксперты государственных и международных структур, бизнеса и на-

учно-исследовательских институтов. Выступали ведущие специалисты России и других стран ВЕКЦА, представители международных организаций, занимающиеся вопросами химической безопасности, классификации и маркировки химических веществ, оценки риска, воздействия химикатов на здоровье людей и состояние окружающей среды, вовлечения общественности в процесс принятия экологически значимых решений.

В начале семинара рассматривался вопрос о том, что делается в России и в мире на государственном уровне и на уровне промышленности для снижения негативного воздействия химического загрязнения на здоровье людей, а именно, как происходит процесс регулирования химических веществ. Для этой части семинара был подготовлен обзор политики России в области регулирования химических веществ. Обзор охватывает не только химическое законодательство страны (как существующее, так и разрабатываемое), но и более полно анализирует национальную политику в области регулирования химических веществ, включая вопросы химической безопасности, контроля и

соблюдения законодательства.

В обзоре приведены примеры успешной практики на государственном уровне и на уровне общественных организаций по обеспечению устойчивого управления химическими веществами. Кроме того, предложены конкретные рекомендации по совершенствованию политики России в области регулирования химических веществ.

В рекомендациях, в частности, отмечается необходимость полностью включить вопросы химической безопасности в государственные планы, программы и стратегии развития и гарантировать прозрачность финансовых потоков, поступающих от международных финансовых институтов и стран-доноров, направленных на ликвидацию токсичных химикатов, включая стойкие органические загрязнители, и их запасов, на рекультивацию загрязненных территорий, на разработку экологически безопасных альтернатив.

Первый день встречи завершился обсуждением международных вопросов регулирования химических веществ, а именно: нового законодательства ЕС REACH и тех рабочих материалов, которые были специально подготовлены для более углубленного изучения REACH и проблем соответствия национальных законода-

тельств стран ВЕКЦА основным требованиям REACH.

Второй день семинара был посвящен обсуждению роли общественных организаций в решении проблем снижения воздействия токсичных химических веществ на здоровье людей и состояние окружающей среды. Подчеркивалось, что токсичные химические вещества – это такая тема, в которой НПО смогли добиться существенных успехов. Их участие в соответствующих проектах не остается незамеченным, вносит значительный вклад в общую стратегию действий против токсических химикатов. НПО генерируют новые инициативы, которые служат основанием для государственных структур продолжать более детальные исследования. Участники семинара обсудили перспективы дальнейшего участия НПО в проектах в области химической безопасности, вопросы участия неправительственных организаций в международных процессах, а также проблемы активизации национальных и региональных организаций гражданского общества в решении вопросов обеспечения химической безопасности.

О.А.Сперанская

Материал поступил в редакцию 19.12.05.

УДК 615.9(063)

СЕМИНАР «ВОПРОСЫ ВНЕДРЕНИЯ В РОССИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ООН «ГЛОБАЛЬНАЯ ГАРМОНИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ» И ОБМЕНА ОПЫТОМ ПО ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ В РОССИИ И СТРАНАХ ЕС»

30 ноября 2005 г., Москва

30 ноября 2005 г. в Москве Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии совместно с Балтийским экологическим форумом и Информационно-аналитическим центром «Безопасность веществ и материалов» ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» был проведен семинар «Вопросы внедрения в России рекомендаций ООН «Глобальная гармонизированная система информации по безопасности химической продукции» и обмена опытом по вопросам безопасности химической продукции в России и странах ЕС».

В работе семинара принимали участие сотрудники Ростехрегулирования, ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», ФГУП «Центрохимсерт» Министерства промышленности и энергетики, ФГУП «НТЦ «Промышленная безопасность», ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических ве-

ществ», ФГУП «ГосНИИОХТ», ОАО «НИИ лакокрасочных покрытий с опытным машиностроительным заводом» г. Хотьково, Территориального управления Роспотребнадзора по г. Москве, Российского Союза химиков, Балтийского экологического форума, Финского института окружающей среды, Шведской инспекции по химическим веществам и др.

Леннарт Док, представитель Шведской инспекции по химическим веществам, кратко изложил основные положения Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ (СГС), которая была принята Экономическим и социальным советом ООН в 2003 г. и рекомендована странам к внедрению. СГС не является юридически обязательной, но на Всемирной конференции по устойчивому развитию в Йоханнесбурге было достигнуто соглашение об ее введе-

нии в действие странами – членами ООН. СГС дает общую основу для классификации и маркировки опасности химических веществ и их смесей. Она является «живым» документом, обновляемым раз в 2 года. СГС включает принцип «факультативности», оставляя на усмотрение законодателей стран объем внедряемых ее компонентов.

Представители стран ЕС отметили, что СГС и система классификации и маркировки ЕС концептуально схожи и охватывают одинаковые структурные элементы. В настоящее время Скандинавские страны осуществляют анализ последствий принятия СГС, проводят оценку национальных законодательных баз с целью внедрения данной системы классификации и маркировки химической продукции. Помимо стран Европейского Союза и другие страны, такие как США, Канада, Япония, Китай, 21 страна АПЕК, Южно-Африканская Республика осуществляют подготовку для введения в действие Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ. Текст первого издания СГС на русском языке имеется на веб-сайте www.unep.org/trans/danger/publi/ghs/rev00/00files_r.html

Директор ФГУП «Центрхимсерт» И.В.Панов изложил проект специального технического регламента «О безопасности химической продукции, процессов ее хранения, перевозки, реализации, применения и утилизации», в котором использованы основные положения СГС.

Эллиза Ирпола (Финский институт окружающей среды) ознакомила участников семинара с новой Европейской системой регулирования обращения химической продукции – REACH.

Целями REACH являются: защита здоровья человека и окружающей среды, повышение прозрачности и осознания со стороны потребителей опасности химической продукции, повышение ответственности производителей, импортеров и пользователей, повышение конкурентоспособности; поддержание внутреннего рынка, поддержка сокращения объема исследований на животных. REACH включает в себя следующие элементы: регистрацию веществ, обращающихся в объеме более 1 тонны в год, оценку опасности веществ, систему санкционирования для высокоопасных веществ, агентство для управление системой. Необходимость внедрения REACH продиктована тем, что существующие процедуры оценки риска и управления риском действуют медленно; отсутствует информация о большинстве веществ на рынке.

А.С.Макарова, зав.сектором ФГУП «РОС-ТЕХРЕГУЛИРОВАНИЯ», доложила о возможных путях внедрения СГС и REACH в России путем включения их элементов в проекты технических регламентов, при разработке ГОСТов по предупредительной маркировке и Паспортов безопасности для веществ (материалов).

Проблема внедрения СГС и REACH вызвала активную дискуссию. При обсуждении звучали мнения о том, что при рассмотрении вопросов внедрения СГС, а тем более элементов REACH в России не следует игнорировать отечественный опыт по регулированию химического фактора.

Х.Х.Хамидулина

Материал поступил в редакцию 21.12.05.

Памяти коллеги

8 декабря 2005 г. на 83 году жизни скоропостижно скончался **Роцин Александр Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, бывший зав. кафедрой промышленной гигиены ЦОЛИУВ (ныне кафедра общей гигиены и медицины труда Российской медицинской академии последиplomного образования).

Для токсикологов проф. Роцин известен, прежде всего, своими трудами по исследованию токсичности металлов, имеющих важное значение для создания новой техники и разработки новейших технологических процессов (легкие металлы, металлы платиновой группы, редкоземельные, цветные, тяжелые металлы и др.)

Проф. А.В.Роцин был видным специалистом по медицине труда, внес большой вклад в развитие отечественной гигиенической науки. Под его руководством выполнено более 40 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Он

был зам. директора НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, зам главного редактора, а затем и главным редактором журнала «Гигиена труда и профессиональные заболевания» (ныне журнал «Медицина труда и промышленная экология»).

А.В.Роцин достойно представлял отечественную гигиеническую науку за рубежом будучи членом постоянной комиссии Международной ассоциации медицины труда, экспертом Всемирной Организации Здравоохранения, советником правительственной делегации в Международной организации труда.

Все, кто знал и работал с проф. А.В.Роциным, навсегда сохраняют в своих сердцах память об Александре Васильевиче и скорбят о его кончине.

Коллеги, ученики, друзья

Минздравсоцразвития России



Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ в Роспотребнадзоре

БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

Монографии международного агентства по изучению рака (МАИР) по оценке канцерогенной опасности химических соединений для человека

УДК 613.32.07

Том 84. Некоторые дезинфицирующие средства и загрязнители питьевой воды, включая мышьяк.*

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 84. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon, France. 2004

Мышьяк

Уже многие десятилетия известно, что в Китае на Тайване и в некоторых странах Центральной и Южной Америки питьевая вода содержит высокие концентрации мышьяка.

Позднее были открыты и другие районы с высоким содержанием мышьяка в питьевой воде. В большинстве случаев источником питьевой воды являются грунтовые воды, в которые мышьяк поступает из мышьякосодержащих геологических пород. Наибольшее содержание мышьяка в воде обнаружено в обширных регионах Бангладеш, Китая и Западной Бенгалии (Индия), а также на ряде территорий Аргентины, Австралии, Чили, Мексики, Тайваня, США, Вьетнама. В ряде мест вклад в увеличение содержания мышьяка в местных водоисточниках внесли производственные процессы — добыча руды, ее плавка и т.д. (Япония, Мексика, Таиланд).

Содержание мышьяка в воде загрязненных им районов колеблется от десятков до сотен и даже тысяч мкг/л, в то время как его обычное содержание не превышает нескольких мкг/л.

В питьевой воде преобладают неорганические соединения мышьяка в виде арсенатов и арсенидов. Во многих районах удавалось добиться снижения содержания мышьяка в питьевой воде в результате применения специальных мер.

В предыдущих монографиях МАИР профессиональная экспозиция к мышьяку при добыче и плавке мышьякосодержащих руд, а также использование раствора Фаулера в медицинских целях были оценены экспертами как канцерогенные для человека.

Изучение онкологической заболеваемости и смертности населения, проживающего в районах с высоким содержанием мышьяка в питьевой воде, выявило повышенную смертность от рака мочевого пузыря, рака легкого и рака кожи. Это позволило сделать вывод о канцерогенности для человека мышьяка, содержащегося в питьевой воде (Группа 1).

Загрязнение питьевой воды продуктами ее хлорирования

В результате хлорирования воды в ней образуются в качестве побочных продуктов хлорирования углеводороды, в том числе хлорал, хлоралгидрат, дихлоруксусная кислота, трихлоруксусная кислота и 3-хлор-4-(дихлорметил)-5-гидрокси-2(5H)-фуран. Из-за ограниченности имеющихся данных хлоралгидрат и трихлоруксусная кислота не классифицированы в отношении их канцерогенности для человека. Дихлоруксусная кислота и 3-хлор-4-(дихлорметил)-5-гидрокси-2(5H)-фуран отнесены к группе возможных канцерогенов для человека. Убедительные данные о канцерогенности этих соединений для человека отсутствуют.

В ряде исследований, в которых изучалось влияние питьевой воды из различных источников (поверхностных артезианских) на вероятность развития рака некоторых локализаций, хлорирование воды анализировалось как фактор риска. Полученные неоднозначные и, в основном, статистически недостоверные результаты не дают достаточных оснований считать хлорирование воды фактом ором онкологического риска для человека.

Вещества, применяемые для обеззараживания воды

Для обеззараживания питьевой воды широко применяется хлорамин.

Специальных исследований по изучению онкологического риска, связанного с воздействием обеззараженной хлораминной воды, нет. Опыты на животных также не дали убедительных доказательств его канцерогенности. В связи с этим хлорамин не классифицирован в отношении его канцерогенности для человека.

* Перепечатка из информационного бюллетеня «Первичная профилактика рака», М.: 2005, вып. 1

Л.Г.Соленова

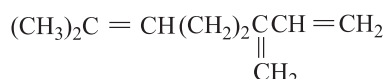
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ

УДК 547.9

Х.Х.Хамидулина, И.В.Замкова, Т.А.Касаткина
ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных
химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора, Москва

β-МИРЦЕН

7-метил-3-метилэнокт а-1,6-диен



Синонимы и торговые названия: 2-метил-6-метилэнокт-2,7-диен. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$. № CAS 123-35-3.

М.м. 136,24. Жидкость с выраженным запахом. $T_{\text{кип.}}$ 166-168°C, $T_{\text{пл.}}$ -10°C, плотность 0,794-0,801 г/см³. Растворима в жирах, этаноле, бензоле, этиловом эфире и большинстве органических растворителей; нерастворима в воде.

Применяется в химической, парфюмерной промышленности [1, 3-5, 7].

DL_{50} (мг/кг): в/ж, крысы > 5000 мг/кг; н/к, кролики > 5000 (по параметрам острой токсичности малоопасное вещество, 4 класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности») [8, 9].

Клиническая картина интоксикации у человека характеризовалась слабостью, першением в горле, кашлем, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, диареей [4, 6].

Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная и дыхательная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки [4, 6].

Вещество обладает умеренной способностью к кумуляции (метод Lim et al., крысы).

Вещество оказывает умеренно выраженное раздражающее действие на кожу и слизистую оболочку глаз [8, 9].

Обладает кожно-резорбтивным действием [6]. Сенсibilизирующее действие не выявлено (кожные тесты, человек) [8].

Выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие (суммарная доза 12 г/кг, в/ж, в течение 6-15 день беременности, крысы) — увеличение общей гибели за счет предимплантационной смертности, аномалии развития опорно-двигательного аппарата у потомства [8, 9].

ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест: 0,015 мг/м³ [2].

Согласно классификации по опасности загрязнения воды (WGK, Германия) вещество отнесено к классу 1 (слабоопасные вещества по отношению к загрязнению воды) [7].

Список литературы

1. Краткая химическая энциклопедия. — М., Советская энциклопедия, 1964. — Т. III. — С. 246.
2. ОБУВ загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. ГН 2.1.6.1339-03, — М.: РПОХВ Минздрава России, 2003.
3. Химическая энциклопедия. — М., Советская энциклопедия, 1992. — Т. 3. — С. 178.
4. Aldrich. Справочник лабораторных реактивов и оборудования, 2000-2001. — Р. 1221.
5. Chemindex. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2001-1.
6. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). — U.S. National Library of Medicine, 2001-1.
7. Merck. Chemicals Reagents. 1999/2000. — Р. 917.
8. IUCILID International Uniform Chemical Information Database. Existing Chemicals, 1996.
9. COHS Disk Information Service RTECS. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2005-2.

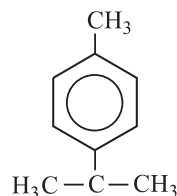
Материал поступил в редакцию 20.10.05.

УДК 615.322

Х.Х.Хамидулина, И.В.Замкова, Т.А.Касаткина
ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных
химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора, Москва

п-ЦИМОЛ

1-метил-4-(1-метилэтил)бензол



Синонимы и торговые названия: 4-изопропил-1-метилбензол, 4-изопропилтолуол. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$.

№ CAS 99-87-6. Жидкость со слабым запахом, нерастворимая в воде. Растворяется в жирах, этаноле, ацетоне, эфирах, бензоле и других органических растворителях.

М.м. 134,22. $T_{\text{кип.}}$ 176-178°C, $T_{\text{пл.}}$ -67,9°C, плотность 0,86 г/см³. Применяется в химической, парфюмерной и пищевой промышленности [1, 2, 4-6].

DL₅₀ (мг/кг), в/ж: крысы — 4750-5112, мыши — 2203. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» вещество 3-4 класса опасности; DL₅₀ (мг/кг), в/б, мыши — 1440 [1,7,9].

CL₅₀ (мг/м³), инг., 2 ч, мыши: 24000 (умеренно опасное вещество, 3 класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76) [1].

Прием внутрь 3-4 г вещества у человека вызывает головную боль, тошноту, рвоту [1]. Клиническая картина интоксикации при вдыхании и внутрижелудочном поступлении характеризовалась кратковременным возбуждением, сменяющимся угнетением, снижением двигательной активности и реакции на внешние раздражители, першением в горле, кашлем, головной болью, головокружением, урежением дыхания, снижением температуры тела, тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей [1, 5, 7, 8].

Вещество обладает умеренной способностью к кумуляции, C_{сум} — 2,72 (метод Lim et al., крысы). [1].

Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная и дыхательная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки [1, 5, 7, 8]. Оказывает раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз [1, 7, 9]. Обладает кожно-резорбтивным действием [1]. Выявлено сенсibiliзирующее действие (кожные тесты, морские свинки) [1].

Вещество нормировано в атмосферном воздухе населенных мест: ОБУВ 0,03 мг/м³ [3].

Список литературы

1. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов. Спр. п/р В.А. Филова и др. — Л., Химия, 1990. — С. 179-181.
2. Краткая химическая энциклопедия. — М., Советская энциклопедия, 1967. — Т. V. — С. 859.
3. ОБУВ загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. ГН 2.1.6.1339-03, — М., РПОХВ Минздрава России, 2003.
4. Химическая энциклопедия. — М., Советская энциклопедия, 1998. — Т. 5. — С. 745.
5. Aldrich. Справочник лабораторных реактивов и оборудования. 2000-2001. — Р. 499.
6. Chemindex. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2001-1.
7. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). — U.S. National Library of Medicine, 2001-1.
8. INFOTOX Database. Montreal. — CEDROM-Sni. Inc, 1995.
9. COHS Disk Information Service RTECS. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2005-2.

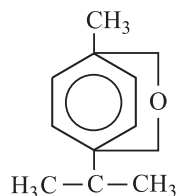
Материал поступил в редакцию 20.10.05.

УДК 615.322:582.883.4

Х.Х.Хамидулина, И.В.Замкова, Т.А.Касаткина
ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора, Москва

Эвкалипт ол

1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октан



Синонимы и торговые названия: 1,8-Эпокси-п-ментан; 1,8-оксидо-пара-ментан; Цинеол; 1,8-Цинеол. C₁₀H₁₈O. № CAS 470-82-6.

Жидкость с выраженным запахом. Растворима в жирах, некоторых органических растворителях, плохо — в воде. М.м. 154,25. T_{кип.} 174-177°C, T_{пл.} 1-2°C, плотность 0,921-0,927 г/см³.

Применяется в парфюмерной, химической промышленности, медицине [1-3, 6].

DL₅₀ (мг/кг), в/ж, крысы: 2480 мг/кг (по параметрам острой токсичности умеренно опасное вещество, 3 класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности») [4, 7]. DL₅₀ (мг/кг), мыши: п/к — 1070; в/м — 1000 [7].

Клиническая картина острой интоксикации у человека характеризовалась мышечной слабостью, сонливостью, нарушением координации движений, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, болью по ходу пищевода и в области живота, диареей; в тяжелых случаях — потерей сознания [4, 5].

Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная и дыхательная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки [4, 5].

Вещество обладает умеренной способностью к кумуляции (метод Lim et al., крысы).

Вещество оказывает выраженное раздражающее действие на кожу и слизистую оболочку глаз [7]. Обладает кожно-резорбтивным действием [4].

Выявлено тератогенное действие (суммарная доза 2 г/кг, п/к, 19-22 день беременности, крысы) — нарушение биохимических и метаболических показателей у потомства [7].

Вещество в воздухе рабочей зоны и объектах окружающей природной среды не нормировано.

Согласно Швейцарской токсикологической классификации (СН) вещество отнесено к классу 3 (токсичные вещества) [6].

Согласно классификации по опасности за-

грязнения воды (WGK, Германия) вещество отнесено к классу 1 (слабоопасные вещества по отношению к загрязнению воды) [6].

Список литературы

1. *Краткая химическая энциклопедия.* – М.: Советская энциклопедия, 1967. – Т. V. – С. 859.
2. *Химическая энциклопедия.* – М.: Советская энциклопедия, 1998. – Т. 5. – С. 746.
3. *Chemindex. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2001-1.*

4. *Hazardous Substances Data Bank (HSDB).* – U.S. National Library of Medicine, 2001-1.

5. *INFOTOX Database. Montreal.* – CEDROM-Sni. Inc, 1995.

6. *Merck. Chemicals Reagents. 1999/2000.* – P.917.

7. *COHS Disk Information Service RTECS. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2005-2.*

Материал поступил в редакцию 20.10.05.

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Буромский И.В., Клевно В.А., Пашинян Г.А. Судебно-медицинская экспертиза: Термины и понятия: Словарь для юристов и судебно-медицинских экспертов. М.: НОРМА, 2006. – 256 с. – (Словари для юристов-профессионалов). 2000 экз.

Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь: Руководство для фельдшеров: Учеб. пособие для мед. вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 396 с. 2000 экз.

Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь. – 3-е изд., перераб., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с. 5000 экз.

Врачебный консилиум. Корешкин И.А. Перекись водорода. М., СПб.: Изд. дом «Нева», 2005. – 96 с. 5000 экз.

Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О., Князькин И.В. Нейроиммуноэндокринология тимуса. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2005. – 160 с. 3000 экз.

Кузнецова Н.В. Клиническая фармакология: Учеб. пособие для сред. проф. образования. М.: АНМИ, 2005. – 411 с. – (Сестрин. дело). 1800 экз.

Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник. – 4-е изд., перераб., доп. М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. – 518 с. 3000 экз.

Мюллер З. Неотложная помощь: Справочник практ. Врача /Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 445 с. 3000 экз.

Пиневиц А.В. Микробиология железа и марганца. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2005. – 374 с.

Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Лишанский А.Д. Медицинский толковый словарь (ок. 10 000 терминов). – 4-е изд., доп. М.: Медпрактика-М, 2005. – 296 с. 2000 экз.

Психиатрия и наркология: Учеб. пособие для вузов /Под ред. В.Д. Менделеева. М.: Изд. центр «Академия», 2005. – 368 с. – (Высш. проф. образование: Медицина). 5100 экз.

Тестовые задания по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите: Учеб. пособие /Под ред. С.А.Куценко. СПб.: Фолиант, 2005. – 224 с. 1500 экз.

Токсикологическая химия: Учебник для вузов / Под ред. Т.В.Плетневой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с. 2000 экз.

Что вам могут не сказать... Парийская Т. Родителям об отравлениях у детей. – 128 с. СПб.: БХВ-Петербург, 2005. 5000 экз.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 92: Soil and Sediment Risk Assessment of Organic Substances.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 93: Targeted Risk Assessment.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 94: Whole Effluent Assessment.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 95: The toxicology of Glycol Ethers and its relevance to Man (Fourth Edition). Volume 1.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 96: Children's Health.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Workshop Report WR № 4: Influence of Maternal Toxicity on Development Toxicity.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Workshop Report WR № 5: Alternative Testing Approaches in Environmental Risk Assessment.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC No 47: 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane (HCFC-123) CAS № 306-83-2 (Third edition).** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC № 48: Hexafluoropropylene (CAS № 116-15-4).** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC № 49: Vinylidene Fluoride (VDF).CAS No. 78-38-7.** Brussels, Belgium, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Monographs 34: Toxicogenomics in genetic toxicology and hazard determina-**

tion. Brussels, Belgium, 2005.

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Concise international chemical assessment document (CICAD) № 64: Butyl acetates. WHO, Geneva, 2005.

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Concise international chemical assessment document (CICAD) № 65: Tin and inorganic tin compounds. WHO, Geneva, 2005.

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Concise international chemical assessment document (CICAD) № 66: 2,4,6 Tribromophenol and other sim-

ple brominated phenols. WHO, Geneva, 2005.

С монографиями IARC, гигиеническими критериями окружающей среды (ЕНС) и краткими международными документами по оценке химических веществ (CICAD) можно ознакомиться на английском языке на веб-странице: www.inchem.org.

С аннотациями документов Европейского центра по экотоксикологии и токсикологии химических веществ можно ознакомиться на английском языке на веб-странице: www.ecetoc.org.

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

Новые гигиенические нормативы для атмосферы населенных мест

Постановлением № 24 от 03.11.05 Главный государственный санитарный врач Российской Федерации ввел в действие с 01.02.06 дополнения № 2 к перечням ПДК и ОБУВ загрязняющих веществ для атмосферного воздуха населенных мест. Упомянутые дополнения зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации (регистрационный номер 7225 от 02.12.05).

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации
Г.Г. Онищенко

03 ноября 2005 г.

Дата введения: с 01 февраля 2006 г.

2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК) ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Дополнение № 2 к ГН 2.1.6.1338-03

Гигиенические нормативы

ГН 2.1.6.1983-05

№ п/п	Наименование вещества	Номер CAS	Формула	Величина ПДК, мг/м ³		Лимитирующий показатель вредности	Класс опасности
				максимальная разовая	среднесуточная		
1	1,1-Дихлорэтилен /винилиденхлорид/	75-35-4	C ₂ H ₂ Cl ₂	0,2	0,08	рез.	2
2	Кальций дихлорид (по кальцию)	10043-52-4	CaCl ₂	0,03	0,01	рез.	3
3	пентаНатрий трифосфат /натрий триполифосфат/ (по натрию)	13573-18-7	Na ₅ O ₁₀ P ₃	0,3	0,1	рез.	3
4	Нитроаммофос NP 36:2 (по аммонiu)			0,3	0,1	рез.	4
5	Пыль конвертерного производства Нижнетагильского металлургического комбината			0,5*	0,15	рез.	3

* С вероятностью появления 2%

Вместо утвержденных ранее установить предельно допустимые концентрации

№ п/п	№ по ГН 2.1.6. 1338-03	Наименование вещества	Номер CAS	Формула	Величина ПДК, мг/м ³		Лимитирующий показатель вредности	Класс опасности
					максимальная разовая	среднесуточная		
6	4	Азота диоксид	10102-44-0	NO ₂	0,2	0,04	рефл.-рез.	3
7	298	Метантиол	74-93-1	CH ₄ S	0,001	-	рефл.	4

Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

Вещество	Порядковый номер в таблице
Винилиденхлорид	1
Натрий триполифосфат	3

Дополнения и изменения к ГН 2.1.6.1338-03

Внести следующие дополнения, изменения и уточнения в ГН 2.1.6. 1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (ранее опубликованные в данном документе сведения по указанным ниже позициям утрачивают силу)

№ по ГН 2.1.6.1338-03	Наименование вещества	Номер CAS	Формула	Величина ПДК, мг/м ³		Лимитирующий показатель вредности	Класс опасности
				максимальная разовая	среднесуточная		
61	2-Бензотиазон-2-тиол	149-30-4	C ₇ H ₅ NS ₂	0,12	-	рефл.	3
241	N,N-Диэтил-3-метилбензамид	91-67-8	C ₉ H ₁₃ N	0,01	-	рефл.	2
475	Сульфакен (феноксиметилпенициллин-10%, сульфамиридазин-5%, теофиллин-1%, лактоза до 100%) /по пенициллину/			0,05	0,0025	рез.	2
482	1,2,3,9-Тетрагидро-9-метил-3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-4Н-карбазол-4-он, хлоргидрат, дигидрат	99614-01-4	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O · ClH · H ₄ O ₂	-	0,005	рез.	1
530	3-Феноксипензил-цис, транс-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-циклопропанкарбоксилат (амбуш, корсар, пермасект)	52645-53-1	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ O ₃	0,05	0,02	рефл.-рез.	3
548	Фториды неорганические хорошо растворимые – (натрия фторид, натрия гексафторид-силикат)	7681-49-4	NaF, Na ₃ SiF ₆	0,03	0,01	рефл.-рез.	2

УТВЕРЖДАЮ
 Руководитель Федеральной службы
 по надзору в сфере защиты прав
 потребителей и благополучия
 человека, Главный государственный
 санитарный врач Российской Федерации
 Г.Г. Онищенко
 03 ноября 2005 г.
 Дата введения: с 01 февраля 2006 г.

2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха
ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ БЕЗОПАСНЫЕ УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ (ОБУВ)
ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Дополнение № 2 к ГН 2.1.6.1339-03

Гигиенические нормативы

ГН 2.1.6.1984-05

№ п/п	Наименование вещества	Номер CAS	Формула	ОБУВ, мг/м ³
1	2-Бензил-4-хлорфенол	120-32-1	C ₁₃ H ₁₁ ClO	0,01
2	[1S-[1α(R*),3α,7β,8β(2S*,4S*),8α,β]]-1,2,3,7,8,8α-Гексагидро-3,7-диметил-8-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1-нафтале-нил 2 метилбутаноата /ловастатин, мевакор/	75330-75-7		0,0005
3	Диметилдитиокарбаминовая кислота 2-метил-2-пропениловый эфир /ИХП-14М-МН/	53281-94-0	C ₇ H ₁₃ NS ₂	0,01
4	1,8,3,6-Диэндометилен-1,3,6,8-тетраазациклодекан /тетраметилендиэтилететрамин, дезигрин/	18304-79-5	C ₈ H ₁₆ N ₄	0,01
5	Диэтилдитиокарбаминовая кислота 2-метил-2-пропениловый эфир /ИХП-14М/	34944-52-0	C ₉ H ₁₇ NS ₂	0,01
6	Продукт Сольвессо 100			0,1
7	Пыль коделака			0,01
8	Пыль таблеточной массы клофелина (с содержанием клофелина не более 0,125%)			0,01
9	Пыль терпинкода			0,01
10	Удобрение минеральное кальций аммоний нитрат /ТУ 2181-18-00206486-2003/			0,5
11	4-(Фенилметокси)бензоламин гидрохлорид /п-аминофенола бензиловый эфир хлоридрат/	51388-20-6	C ₁₃ H ₁₃ NO·ClH	0,02
12	орто-Фенилфенол		C ₁₂ H ₁₀ O	0,01
13	Этандиаль /глиоксаль/	107-22-2	C ₂ H ₂ O ₂	0,03

Вместо утвержденных ранее установить предельно допустимые концентрации

14	1,1,2-Трифторхлорэтилен	79-38-9	C ₂ F ₃ Cl	0,05
----	-------------------------	---------	----------------------------------	------

Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

Вещество	Порядковый номер в таблице
п-Аминофенола бензиловый эфир хлоргидрат	11
Глиоксаль	13
Дезигрин	4
ИХП-14М-МН	3
ИХП-14М	5
Ловастатин	2
Мевакор	2
Тетраметилендиэтилететрамин	4

Дополнения и изменения к ГН 2.1.6. 1339-03

Внести следующие дополнения, изменения и уточнения в ГН 2.1.6. 1339-03 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (ранее опубликованные в данном документе сведения по указанным ниже позициям утрачивают силу)

№ по ГН 2.1.6.1339-03	Наименование вещества	Номер CAS	Формула	ОБУВ, мг/м ³
292	1-Гидрокси-2,6-ди(1,1-диметилэтил)-4-метилбензол	126-37-0	C ₁₅ H ₂₄ O	0,5
427	3-[3-(Диметиламино)метиленамино]-2,4,6-(трийодфенил)пропионат натрия	1221-56-3	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ NaO ₂ I ₃	0,02
458	[2S-(2,5,6(S ⁺))]-3,3-Диметил-7-оксо-6-{{(2-оксоимидазолидин-1-ил)карбониламинофенилацетил}амино}-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота	37091-66-0	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	0,01
870	(2-Метилэтил)ди(4-бромфенил)гликолеат		C ₁₇ H ₁₆ Br ₂ O ₃	0,001
934	Нитроаммофоска (азофоска; смесь NH ₄ NO ₃ ; NH ₄ H ₂ PO ₄ ; (NH ₄) ₂ HPO ₄ ; NH ₄ Cl; KNO ₃ ; KCl; CaHPO ₄ – ТУ 113-03-466-91)			0,3
956	1,1'-Оксибис(2-хлорэтан)	111-44-4	C ₄ H ₈ Cl ₂ O	0,02
	Микроорганизмы и микроорганизмы-продуценты (отраслей промышленности: мукомольной, комбикормовой, дрожжевой, пивоваренной, кормовых дрожжей, аминокислот, ферментов, биопрепаратов на основе молочнокислых бактерий)			5000 кл/м ³
	Пыль перца			0,03
	Пыль чая			0,01
	Хлорметан	74-87-3	CH ₃ Cl	0,06

В связи с утверждением ПДК утрачивают силу ОБУВ следующих веществ

1. Геверт (№ 134 ГН 2.1.6.1338-03 вместо № 265 ГН 2.1.6.1339-03).
2. Изобутан (№ 253 ГН 2.1.6.1338-03 вместо № 826 /2-метипропан/ ГН 2.1.6.1339-03).
3. Поли(1-этиленпирролид-2-он) /пыль поливинилпирролидона/ (№418 ГН 2.1.6.1338-03 вместо № 1126 ГН 2.1.6.1339-03).
4. Ривициклин (№ 451 ГН 2.1.6.1338-03 вместо № 1172 ГН 2.1.6.1339-03).
5. 1,1-Дихлорэтилен /винилиденхлорид/ (№ 1 ГН 2.1.6.1983-05 вместо № 560 ГН 2.1.6.1339-03).
6. Кальций дихлорид (№ 2 ГН 2.1.6.1983-05 вместо № 662 ГН 2.1.6.1339-03).
7. пентаНатрий трифосфат (№ 3 ГН 2.1.6.1983-05 вместо № 922 ГН 2.1.6.1339-03).

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в январе-феврале 2005 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	Меди (I) цианид CCuN	544-92-3	Медь цианистая, медь цианид	АТ 001095	06.01.2006	06.01.2006
2	2-Аминобензойная кислота C ₇ H ₇ NO ₂	118-92-3	о-Аминобензойная кислота, 1-амино-2-карбоксибензол, о-карбоксианилин, антраниловая кислота	ВТ 001102	31.01.2006	31.01.2006
3	Бис(1-метил-1-фенил-этил)пероксид C ₁₈ H ₂₂ O ₂	80-43-3	Бис(α,α-диметилбензил)пероксид, ди-α-кумил пероксид, диизопропил бензолпероксид, дикумил пероксид, пероксид кумила	ВТ 001710	14.01.2006	14.01.2006
4	(Z)-Октадец-9-енамид C ₁₈ H ₃₅ NO	301-02-0	Амид олеиновой кислоты, олеамид	ВТ 001716	24.01.2006	24.01.2006
5	5-(Ацетиламино)-3-[(5-хлор-2-гидроксифенил)-азо]-4-гидроксиафталин-2,7-дисульфат динатрия C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ Na ₂ O ₉ S ₂	6844-73-1	Хромовый синий 2К, краситель органический хромовый синий 2К, Mordant Blue 18	ВТ 001722	09.02.2006	09.02.2006
6	Диметил-3,3,3-трифторпропил, винил - концевые группы силоксана и силикона [C ₅ H ₁₃ F ₃ O ₂ Si ₂] _n C ₄ H ₉ Si	68951-98-4	Продукт R 4524; входит в состав продукта ЕС 9339 А	ВТ 002406	20.01.2006	20.01.2006
7	ТетраалкилC ₆₋₁₆ -аминий-этилсульфат C ₂₆₋₆₆ H ₅₇₋₁₃₇ NO ₄ S		Продукт R8293E; входит в состав продукта SXT1002	ВТ 002407	20.01.2006	20.01.2006

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока государственной регистрации
8	2-Неразветвленные талловые n-алкилы производные 1-(2-аминоэтил)-4,5-дигидро-1-Н-имидазола ацетат	68140-11-4	Продукт R8293E; входит в состав продукта SXT1002	ВТ 002408	21.01.2006
9	О,О-Диоктил(разветвленный)дитиофосфат цинка (2:1) $C_{32}H_{68}O_4P_2S_4Zn$		ДиалкилС8 эфир дитиофосфорной кислоты цинковая соль (2:1), диалкилдитиофосфат цинка (2:1); входит в состав НИТЕС (Хайтек) 521	ВТ 002409	29.01.2006
10	Поли(окси-1,4-бутандиолокси-карбонил-1,4-фениленкарбонил) $[C_{12}H_{12}O_5]_n$	24968-12-5	Политетраметилентерефталат, полибутиленгликольтерефталат, полиоксибутилентерефталат, полиэфир терефталевой кислоты и 1,4-бутандиола, полибутелентерефталат, CRAFTIN (R)	ВТ 002410	29.01.2006
11	Циклогексанон пероксид $C_{12-18}H_{20-30}O_{4-6}$	12262-58-7	Перекись циклогексанона (димеры и тримеры циклогексанон пероксида), пероксид циклогексанона	ВТ 002411	29.01.2006
12	Алюминий-молибден-титан $AlMoTi$		Лигатура на основе молибдена АМТ-1, АМТ-1Д, АМТ-2, АМТ-2Д	АТ 002412	29.01.2006
13	Гафний Hf	7440-58-6	Гафний; входит в состав гафниевых катодных вставок для электродов ЭП-03 и ЭП-03А	АТ 002414	06.02.2006
14	Алюминий-молибден-цирконий $AlMoZr$		Лигатура молибден-цирконий-алюминий марки АЦМ	АТ002417	11.02.2006
15	Бутилформиат $C_5H_{10}O_2$	592-84-7	Бутиловый эфир муравьиной кислоты, бутилметаноат; входит в состав растворителя БУФ	ВТ 002418	12.02.2006
16	Алюминий-ванадий-марганец-титан-углерод $AlCMnTiV$		Лигатура алюминий-ванадий-марганец-титан-углерод марки АВГТУ, АВГТУ-Д	АТ 002420	20.02.2006
17	Алюминий-ванадий-молибден-титан-углерод $AlCMoTiV$		Лигатура алюминий-ванадий-молибден-титан-углерод марки АМВТУ, АМВТУ-Д	АТ 002421	20.02.2006
18	Алюминий-ванадий-титан-углерод $AlCTiV$		Лигатура алюминий-ванадий-титан-углерод марки АВТУ, АВТУ-Д	АТ 002422	20.02.2006
19	Молибден, сурьма хром(IV) диоксид система $CrMoO_2Sb$		Хром(IV) диоксид активированный сурьмой, молибденом, магнитный порошок на основе диоксида хрома, диоксид хрома ДХ-8	АТ 002423	25.02.2006

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока государственной регистрации
20	Поли-D-глюкозамин [C ₆ H ₁₁ NO ₅] _n	9012-76-4	2-Амидо-2-дезоксид-Д-глюкоза, связанная β(1-4)-глюкозамидными связями; поли(1,4)-2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкан, деацетилхитин, хитозан, хитозан из панцирей крабов, криля и креветок	ВТ 002424	25.02.2006
21	2-[[[4-(4-Метоксифенил)метилгидразоно]метил]-1,3,3-триметил-3Н-индолийметилсульфат C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	54060-92-3	Краситель основной желтый 28, катионный золотисто-желтый 2К, Basic Yellow 28, С.І. 48054, Кратакрил золотисто-желтый 2К	ВТ 002425	25.02.2006
22	2-[[[4-[Этил(2-гидроксиэтил)амино]фенил]азо]-3-метил-6-метоксибензотиазолийметилсульфат C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₆ S ₂	12270-13-2	2,4"-N-Этил-N-(β-оксиэтил)анилин-азо-3-метил-6-метоксибензотиазолийметилсульфат, краситель основной синий 41, катионный синий О, Basic Blue 41, С.І. 11105, Кратакрил синий О	ВТ 002426	25.02.2006
23	N-(2,4-Диметилфенил)-3-оксобутанамид C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	97-36-9	2,4-Ацетоацетоксилидид, ацетоацетилксиллидид, 2,4-диметилацетоацетанилид, метаксиллидид ацетоуксусной кислоты	ВТ 002427	25.02.2006
24	N-(2-Метоксифенил)-3-оксобутанамид C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	92-15-9	Ацетоацетил-о-анизидин, 2-ацетоацетиламиноанизол, о-ацетоацетанизидид, бутамид-N-(2-метоксифенил), о-метоксиацетоацетанилид, ортоанизидид ацетоуксусной кислоты	ВТ 002428	25.02.2006
25	Алюминий-кремний-молибден-хром AlCrMoSi		Лигатура на основе молибдена марки АХМК-1, АХМК-1Д, АХМК-2, АХМК-2Д	АТ 002429	25.02.2006

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 67*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
1	5-Амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	521-31-3	5-Амино-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазин, 3-аминофталгидразид, 3-аминофталевой кислоты, Люминол чистый	77.99.27.008.У. 012915.11.05 ВТ 002748	10.11.05	временно до 13.10.08
2	Галлий арсенид AsGa	1303-00-0	Галлий моноарсенид, галлий арсенид	77.99.27.008.У. 012679.11.05 АТ 002747	02.11.05	постоянно

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
3	Галлий фосфид GaP	12063-98-8	Галлий фосфористый, галлий монофосфид, галлий фосфид	77.99.27.008.У. <u>012678.11.05</u> АТ 002349	02.11.05	временно до 27.09.08
4	2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-Гексадекафторнонан-1-ол C ₉ H ₄ F ₁₆ O	376-18-1	1,1,9-Тригидроперфторнонанол, 1,1,9-тригидрогексадекафторнониловый спирт, гексадекафторнониловый спирт, спирт-теломер n4	77.99.27.008.У. <u>010337.09.05</u> ВТ 002223	06.09.05	временно до 10.04.08
5	α-Гидро-ω-гидроксиполи[окси(метил-1,2-этандиол)] эфир с 2-этил-2(гидроксиметил)пропан-1,3-дионом (3:1) C ₆ H ₁₄ O ₃ (C ₃ H ₆ O) _n	25723-16-4	Простой полиэфир полиоксипропилентриметилпропана, триметилпропанпропоксилат, полипропиленгликолевый эфир триметилпропана; входит в состав продукта «WEVO-Смола PU 552 Fl» («WEVO-Vergussmasse PU 552 Fl»)	77.99.26.008.У. <u>012254.10.05</u> ВТ 002740	21.10.05	временно до 27.07.08
6	4-(Диметиламин)-α, α-бис[4-(диметиламин)фенил]бензолметанол C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O	467-63-0	Трис(п-(диметиламино)фенил)метанол, сольвент фиолетовый 9, основание основного фиолетового кристаллического, Solvent violet 9, C.I.42555B	77.99.27.008.У. <u>012060.10.05</u> ВТ 002377	19.10.05	временно до 26.11.08
7	2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-Додекафторгептан-1-ол C ₇ H ₄ F ₁₂ O	335-99-9	α,α,ω-Тригидроперфторгептанол; 1,1,7-тригидрододекафторгептанол-1; 1,1,7-тригидрододекафторгептиловый спирт, додекафторгептиловый спирт, спирт-теломер n3	77.99.27.008.У. <u>010336.09.05</u> ВТ 002718	06.09.05	временно до 24.04.08
8	4-(Диметиламино)-α-[4-(диметиламино)фенил]-α-фенилбензолметанол C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O	510-13-4	α,α-Бис[4-(диметиламин)фенил]бензолметанол, сольвент зеленый 1, основание основного ярко-зеленого, основание малахитового зеленого Ж, C.I.42000:1	77.99.26.008.У. <u>10787.09.05</u> ВТ 002376	16.09.05	временно до 26.11.08
9	1-Изоцианато-2-[(4-изоцианатофенил)метил]бензол C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	5873-54-1	2,4'-Дифенилметандиизоцианат, 1,1'-метиленис(2,4'-изоцианатбензол), 2,4'-диизоцианатдифенилметан; входит в состав продукта «WEVO-Отвердитель 300 Н» («WEVO-Harter 300 Н»)	77.99.26.008.У. <u>012255.10.05</u> ВТ 002742	21.10.05	временно до 28.07.08
10	1-Изоцианато-4-[(4-изоцианатофенил)метил]бензол C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	101-68-8	1,1'-Метиленис(4-изоцианатбензол), 4,4'-дифенилметандиизоцианат, метиленис пара-фенилен эфир изоциановой кислоты, бис(1,4-изоцианатфенил)метан, 4,4'-диизоцианатдифенилметан; входит в состав продукта «WEVO-Отвердитель 300 Н» («WEVO-Harter 300 Н»)	77.99.26.008.У. <u>012253.10.05</u> ВТ 002741	21.10.05	временно до 27.07.08

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
11	эндо-1,4-β-Маннаназа	37288-54-3	Маннаназа; входит в состав продуктов Mannaway 25L и T-Blend Natalase/Mannaway 24/2.4	77.99.27.008.У. 010335.09.05 ВТ 002744	06.09.05	временно до 22.08.08
12	Натрий тетрафторборат (1-) BF ₄ Na	13755-29-8	Натрий борфторид, натрий фторборат, натриевая соль борфтористоводородной кислоты, натрий тетрафторборат	77.99.26.008.У. 012252.10.05 АТ 001657	21.10.05	временно до 06.09.08
13	Никель (II) сульфат (2:1) H ₄ N ₂ NiO ₆ S ₂	13770-89-3	Никель (2+) сульфаминовой кислоты соль (2:1), никель сульфат; входит в состав продукта PALNILLUX	77.99.27.008.У. 012913.11.05 АТ 002750	10.11.05	постоянно
14	3-Нитробензоат аммония C ₇ H ₈ N ₂ O ₄	19328-56-4	3-Нитробензоат аммония; продукт NIPLEX A (водный раствор вещества)	77.99.27.008.У. 012912.11.05 ВТ 002749	10.11.05	временно до 01.11.08
15	Полихлорэтен хлорированный [[C ₂ H ₃ Cl] _m [Cl] _n] _x		Полихлорэтилен хлорированный, полиэтиленхлорид хлорированный, перхлорвинил, перхлорвиниловая смола, смола поливинилхлоридная хлорированная, ПСХ, ХПВП	77.99.27.008.У. 010331.09.05 ВТ 001652	06.09.05	временно до 23.08.08
16	Проп-2-ен-1-сульфонат натрия C ₃ H ₅ NaO ₃ S	2495-39-8	Проп-2-ен-1-сульфокислоты натриевая соль, аллилсульфокислоты натриевая соль; входит в состав Блескообразователя НИБ-3	77.99.27.008.У. 010332.09.05 ВТ 002332	05.09.05	временно до 04.09.08
17	диРодий трисульфат Rh ₂ S ₃ O ₁₂	10489-46-0	Родия соль серной кислоты (3:2), родий (III) сульфат	77.99.27.008.У. 012257.10.05 АТ 002691	21.10.05	временно до 28.01.08
18	Свинец дихлорид Cl ₂ Pb	7758-95-4	Свинец (II) хлорид, свинец (II) хлористый, свинец дихлорид	77.99.26.008.У. 011509.10.05 АТ 002723	11.10.05	постоянно
19	Свинец (2+) карбонат CO ₃ Pb	598-63-0	Свинец углекислый, свинца (2+) соль угольной кислоты (1:1), свинец белый, свинец, свинец карбонат	77.99.26.008.У. 011508.10.05 АТ 002724	11.10.05	постоянно
20	2-Этилгексилсульфат натрия C ₈ H ₁₇ NaO ₄ S	126-92-1	2-Этил-1-гексанол сульфат натрия, 2-этилгексилсульфат натрия, продукт WETTING AGENT Ni A (водный раствор вещества)	77.99.27.008.У. 012914.11.05 ВТ 002751	10.11.05	временно до 01.11.08