



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Филатов Б.Н., Британов Н.Г., Клаучек В.В. Медико-санитарные проблемы уничтожения химического оружия .....	2
Иванов М.Б., Куценко С.А., Головки А.И., Башарин В.А., Иванов И.М. Модификация эффектов конвульсантов на фоне необратимой блокады ГАМК-рецепторов норборнаном .....	7
Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г. Содержание ртути в биосубстратах населения Иркутской области .....	11
Катцельсон Б.А., Макеев О.Г., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И., Денисенко С.А., Слышкина Т.В., Макаренко Н.П., Буханцев В.А., Измайлов И.Х., Куликов Е.С. Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксикантов .....	15
Домшлак М.Г., Макарова-Землянская Е.Н., Осипов А.Н., Елаков А.Н., Воробьева Н.Ю. Адаптивный ответ организма на воздействие сульфата никеля .....	21
Сычева Л.П., Шереметьева С.М., Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Журков В.С., Головач Е.Н., Полякова Е.Е., Синицына О.О. Анализ цитогенетической активности профлавина ацетата и продуктов его фотодеструкции в полиорганном микроядерном тесте на крысах .....	26
Биткина А.В., Малькова Л.А., Биткин И.А. Обоснование ПДК этилтретичнобутилового эфира в воздухе рабочей зоны .....	29
Храпов Р.Ю. Оценка неспецифической цитотоксичности мочи как современная методика диагностики ранних нарушений здоровья детского населения .....	32
Рецензии .....	33
<b>БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</b>	
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ .....	36
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам .....	41
<b>Новые гигиенические нормативы</b>	
Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды .....	42
ПДК микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны .....	43
<b>Информация</b> .....	48
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 75) .....	51
Планируемые международные мероприятия в июне-декабре 2007 г. ....	51

Filatov B.N., Britanov N.G., Klauchek V.V. Medical and sanitary problems of the destruction of chemical weapons .....	2
Ivanov M.B., Kutsenko S.A., Golovko A.I., Basharin V.A., Ivanov I.M. Modification of effects of convulsants against the background of irreversible blockade of GABA-receptors by norbornan .....	7
Yefimova N.V., Lisetskaya L.G. Concentration of mercury in biosubstrates of the population of the Irkutsk Region .....	11
Katsnelson B.A., Makeyev O.G., Degtyaryova T.D., Privalova L.I., Denisenko S.A., Slyshkina T.V., Makarenko N.P., Bukhantsev V.A., Izmailov I.Kh., Kulikov Ye.S. Experimental testing of a set of means for biological protection of the organism from carcinogenic effect posed by a combination of ecotoxicants .....	15
Domshlak M.G., Makarova-Zemlyanskaya Ye.N., Osipov A.N., Yelakov A.N., Vorobyova N.Yu. Adaptive response of the organism to the exposure to nickel sulfate .....	21
Sychova L.P., Sheremetyeva S.M., Yurchenko V.V., Krivtsova Ye.K., Zhurkov V.S., Golovach Ye.N., Polyakova Ye.Ye., Sinitsina O.O. Analysis of cytogenetic activity of proflavine acetate and products of its photodecomposition in a polyorganic micronuclear assay on rats .....	26
Bitkina A.V., Malkova L.A., Bitkin I.A. Substantiation of MAC of ethyltert-butyl ester in workplace air .....	29
Khrapov R.Yu. Assessment of non-specific cytotoxicity of urine as a modern diagnosis methodology for early disorders in children's population health .....	32
Reviews .....	33
<b>BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES</b>	
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances .....	36
New publications on toxicology and related disciplines .....	41
<b>New hygienic standards</b>	
Hygienic norms of pesticides concentrations in environmental media .....	42
MACs of microorganisms-producers bacterial preparations and their components in occupational air .....	43
<b>Information</b> .....	48
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 75) .....	51
International Congress and Course Calendar in June-December 2007 .....	51

УДК 614.878

Б.Н.Филатов, Н.Г.Британов, В.В.Клаучек

**МЕДИКО-САНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ***ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии»  
Федерального медико-биологического агентства, Волгоград*

Разработан специализированный и унифицированный комплекс мероприятий по медико-санитарному обеспечению работ по уничтожению химического оружия. Определены оптимальные алгоритмы гигиенических исследований на всех этапах процесса уничтожения химического оружия от начала проектирования производств до конверсии перевода на народнохозяйственные нужды.

**Ключевые слова:** уничтожение химического оружия, отравляющие вещества, безопасность.

Уничтожение химического оружия (УХО) является многоплановой и чрезвычайно сложной в реализации проблемой, связанной с решением комплекса вопросов юридического, технического, эколого-гигиенического и научно-методического плана. В частности, требуется разработка оптимальных технологий уничтожения химического оружия, выбор мест строительства объектов по уничтожению химического оружия, обоснование и формирование системы безопасности функционирования этих объектов, правовое обеспечение указанных работ [21, 7, 8, 22].

Суммарные запасы отравляющих веществ (ОВ) в Российской Федерации составляют около 40 тыс. тонн, в том числе 32,3 тыс. тонн фосфорорганических смертельного действия (зарин, зоман, Vx) и 7,7 тыс. тонн кожно-нарывного действия (иприт, люизит и их смеси). Все химическое оружие России – унитарного типа, т. е. боеприпасы содержат готовые ОВ [4]. Раснаряжение боеприпасов представляет собой чрезвычайно опасную для рабочих операцию. Даже при автоматизированном процессе налаживание оборудования, исправление поломок будет неизбежно сопровождаться высоким уровнем риска острых отравлений.

Иприт, люизит и их смеси, наработывавшиеся в России в предвоенные и военные годы, по своему состоянию непригодны для применения в военных целях. Данные о химических превращениях, происшедших в этих соединениях за время хранения, отсутствуют, что, естественно, создает дополнительные санитарно-гигиенические и медицинские проблемы.

Производство химических боеприпасов с фосфорорганическими ОВ осуществлялось в 50–80-е годы и прекращено в 1987 г. Несмотря

на соответствие, в основном, качества продуктов техническим условиям, сроки технической пригодности ряда типов боеприпасов истекают.

Особенности хранения химического оружия в России характеризуются, в первую очередь, размещением арсеналов в густонаселенных регионах, в ряде случаев – в непосредственной близости от городов и населенных пунктов, сосредоточением на пяти складах-базах (г. Почеп Брянской обл., пос. Марадьковский Кировской обл., п.г.т. Леонидовка Пензенской обл., п. Кизнер Удмуртской Республики и г. Щучье Курганской обл.) наиболее опасных ОВ нервно-паралитического действия.

Отравляющие вещества первого поколения (люизит и иприт) были произведены около 50 лет назад и в подавляющем большинстве хранятся в цистернах и емкостях (п.г.т. Горный Саратовской области и г. Камбарка Удмуртской республики).

Систематическая концептуальная и научная разработка медико-гигиенических проблем, связанных с длительным хранением и продолжительным периодом уничтожения химического оружия в России, не проводилась. В то же время, в прошлом накоплен большой опыт работы по медико-гигиеническому сопровождению бывших производств по наработке ОВ, свидетельствующий об определенной потенциальной опасности функционирования этих объектов для персонала и населения по различным техногенным причинам [5, 13].

Система санитарно-гигиенического контроля объектов по уничтожению химического оружия должна строиться исходя из опыта научно обоснованного медико-гигиенического обеспечения бывших производств по наработке хи-

мического оружия и на основе современных достижений в области безопасности при работах с отравляющими веществами.

Чрезвычайная токсичность уничтожаемых ОВ, невозможность разработки абсолютно надежного в плане безопасности способа обезвреживания этих веществ, потребность создания унифицированной лабораторной базы и банка информационных данных о формировании факторов токсического риска для людей в производственной и окружающей средах составляют целый комплекс нерешенных медико-санитарных проблем [14].

Одним из основных вопросов при уничтожении химического оружия явилась проблема обеспечения безопасности проводимых работ для персонала объекта и населения близлежащих территорий [10, 14, 18, 19, 20].

Понятие «система безопасности» включает в себя комплекс мер техногенного, санитарно-гигиенического и экологического характера, связанных между собой. Основными критериями экологической приемлемости процесса уничтожения химического оружия является полное сохранение здоровья населения, проживающего в районах расположения объектов уничтожения химического оружия, а также обеспечение благоприятных экологических условий для труда и отдыха человека.

Практическим действиям по уничтожению запасов химического оружия предшествовала большая подготовительная работа, поскольку нет абсолютно безопасных технологий и не могут быть полностью исключены какие-либо отклонения в течение производственных процессов, включая аварийные ситуации с распространением вредных веществ за пределы территории подобных объектов. С другой стороны, при любых технологиях, отвечающих самым строгим гигиеническим требованиям, нельзя не учитывать даже минимальное, но все же возможное, поступление отравляющих веществ и продуктов их распада в окружающую среду и последующее их влияние на здоровье населения.

На стадии проектирования объектов уничтожения химического оружия необходимо согласование мест размещения таких предприятий, технологий, видов применяемого оборудования, внутривыпускной планировки, санитарно-технических устройств по улавливанию и обезвреживанию вредных веществ.

Вопросы безопасности должны быть рассмотрены с широких позиций, начиная с организации работ внутри объектов, методов контроля состояния воздушной среды в производ-

ственных помещениях, выполнения работ способами, исключающими возможность загрязнения кожных покровов, ухудшения состава сточных вод, снижения эффективности системы обезвреживания вредных выбросов. Необходимо заблаговременный выбор мест захоронения отходов и соблюдение гигиенических требований к их обустройству [16].

При обеспечении безопасных условий труда персонала на объектах по уничтожению химического оружия был учтен положительный опыт комплексного медико-гигиенического обеспечения сходных по опасности бывших объектов промышленного производства боевых отравляющих веществ [3]. Использование указанного опыта диктуется составом тех же супертоксиантов, подлежащих уничтожению, которые были в поле зрения специалистов по гигиене, токсикологии и клиницистов в процессе медико-гигиенического обеспечения безопасности бывших производств химического оружия.

В целом, система медико-санитарных и экологических проблем включает в себя следующие аспекты:

- регламентация предельно допустимого содержания каждого ОВ в объектах производственной и окружающей среды;
- комплекс санитарно-гигиенических и физиолого-гигиенических требований, включающий экспертизу всех технических решений и проектов, разработку документов по обеспечению безопасных условий труда и проживания, обоснование требований к защитной мощности и физиологической приемлемости средств индивидуальной защиты;
- комплекс требований по медицинскому обеспечению работников, занятых на объектах уничтожения химического оружия, включающий разработку документов, определяющих объем и способы медицинской помощи при разных режимах функционирования объектов уничтожения химического оружия, в том числе при авариях; создание сети медицинских учреждений и их материально-техническое обеспечение; подготовку медицинских кадров для обслуживания объектов;
- комплекс специальных требований по вопросам международного сотрудничества и контроля за безопасностью процесса уничтожения химического оружия, включающий разработку и последующее согласование единых для всех государств-участников Конвенции требований, понятий, стандартов по безопасности и перечня медико-санитарных вопросов сопровождения процесса уничтожения химического оружия;

- комплекс правовых, социально-экономических и социально-психологических требований, обеспечивающих надлежащую медицинскую защиту людей, занятых на объектах по уничтожению химического оружия, а также населения, проживающего вокруг этих объектов.

Особое место должно быть уделено вопросу о возможных авариях и противоаварийных мероприятиях [11, 20]. Анализ риска уничтожения химического оружия показал, что аварии могут возникать как в процессе технологического процесса на установке, так и при транспортировке химического оружия в пределах и за пределами объектов, в том числе при проведении погрузочно-разгрузочных работ [17]. Причинами возникновения аварий в ходе технологического процесса могут быть отказы оборудования, воздействие внешних факторов (стихийные бедствия, авиакатастрофы и т. д.) и ошибки персонала. К авариям во время транспортировки могут привести различные инциденты на дорогах.

Масштабы и последствия возможных аварий в значительной степени зависят от мер, принимаемых в чрезвычайной обстановке. В связи с этим встает задача создания оптимальной структуры системы чрезвычайного реагирования, разработка эффективных действий сил чрезвычайного реагирования и обоснование методологии планирования и осуществления медико-санитарных мероприятий в химических чрезвычайных ситуациях [18, 20].

Предвидение возможных последствий экстремальной ситуации, заблаговременное планирование расстановки сил и средств, разработка системы поддержки принятия решений, ориентированной на отработку действий в аварийных ситуациях, позволят принимать наиболее обоснованные решения. Под поддержкой принятия решений понимается комплекс функциональных возможностей, обеспечивающих предоставление пользователю информации, позволяющей:

- оценить возможность реализации и эффективность решений, принимаемых при разработке планов чрезвычайного реагирования и при оперативном управлении работами при ликвидации чрезвычайных ситуаций;

- диагностировать причины, по которым решение не удовлетворяет предъявленным требованиям;

- анализировать альтернативные варианты решений с целью выбора оптимального.

Важным этапом подготовительных мероприятий до начала строительства и ввода в эксплуатацию объектов уничтожения химического

оружия является проведение экспертизы фоновое медико-экологического состояния территорий в районах размещения объектов уничтожения химического оружия [12, 15].

Методология комплексной санитарно-экологической экспертизы среды обитания изучаемой территории включает в себя санитарно-гигиеническую экспертизу качества объектов окружающей среды, популяционную оценку риска для здоровья населения, установление причинно-следственных связей между выявленными вредными факторами и изменениями состояния здоровья населения.

Комплексные клинико-статистические и демографические исследования состояния здоровья населения г. Камбарки, п.г.т. Горный, г. Шучье и п. Кизнер, где хранятся отравляющие вещества, не выявило каких-либо влияний на здоровье населения объектов хранения химического оружия [2, 9].

Стержневой основой «системы безопасности» являются гигиенические стандарты безопасности, представляющие собой допустимые концентрации отравляющих веществ для разных сред обитания человека. В перечень обязательных стандартов для контроля производственной и окружающей среды в Российской Федерации входят: ПДК воздуха рабочей зоны, ПДК воды водоемов, ПДК атмосферного воздуха, ПДК почвы, ПДУ технологического оборудования, ПДУ кожных покровов.

Важной составной частью процесса уничтожения химического оружия должно стать изучение продуктов деструкции ОВ, содержащихся в реакционных массах и других отходах производства. В связи с этим большой объем научных исследований был направлен на оценку токсичности и опасности реакционных масс, имеющих важное значение для безопасности окружающей среды. Условием безопасности уничтожения химического оружия является выбор оптимальной технологии обезвреживания, соблюдение гигиенических требований к организации технологического процесса, его аппаратурному оформлению и управлению им, исключение возможного контакта производственного персонала с ОВ, строгий контроль за полнотой уничтожения ОВ, предотвращением поступления отравляющих веществ в производственную зону и окружающую среду.

Уже на стадии рассмотрения предпроектных и проектных материалов по прилагаемым технологиям уничтожения химического оружия приоритет всегда отдается технологиям, при которых воздействие на окружающую среду и на че-

ловека исключалось полностью или сводилось к минимуму [6, 21]. В Российской Федерации в 1995 г. проведен конкурс технологий уничтожения химического оружия на основе фосфорорганических отравляющих веществ. Первое место было присуждено российской двухстадийной технологии уничтожения химического оружия, разработанной ГосНИИОХТ. В рамках двухстороннего (1992 г.) соглашения между Российской Федерацией и США о безопасном, надежном и экологически чистом уничтожении химического оружия эта технология прошла совместную двухстороннюю российско-американскую проверку на американских и российских ОВ в лабораторных условиях.

Одной из главных задач в проблеме безопасности процесса уничтожения химического оружия является обеспечение защиты здоровья производственного персонала и населения. Решение этой задачи достигается совокупностью мероприятий по профилактике, лечению, диагностике и реабилитации персонала и населения.

По опыту медицинского обеспечения предприятий по производству ОВ, условия труда на объектах УХО могут быть охарактеризованы с позиции особо опасного характера трудовой деятельности и возможного воздействия на здоровье производственного персонала комплекса неблагоприятных производственных факторов:

- систематическое напряжение системы терморегуляции в связи с использованием средств индивидуальной защиты изолирующего типа.

- стрессовый характер труда в связи с опасностью риска воздействия высокотоксичных ядов.

Сочетание этих факторов может способствовать развитию дисрегуляторных расстройств (астенических, невротических, вегетативных). Эта же симптоматика может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

**Заключение.** Таким образом, вопросы медико-санитарного обеспечения работ по уничтожению химического оружия в настоящее время в России проработаны достаточно четко. Особенностями проблемы являются специфика медико-санитарного обеспечения, важность вопросов безопасности для рабочих и населения, большая наукоемкость разработок. Высочайшая биологическая активность уничтожаемых боевых отравляющих веществ делает необходимым учет этих обстоятельств как при разработке нормативно-методических документов по медицинскому и санитарно-гигиеническому обеспечению объектов уничтожения химическо-

го оружия, так и в процессе реальной гигиенической оценки этих объектов в пусковой период и в процессе эксплуатации. Защита людей от воздействия отравляющих веществ должна быть ориентирована на минимизацию риска, создание и сохранение безопасных условий труда и среды обитания населения ближайших территорий.

#### Список литературы

1. **Александров Ю.В.** Динамика состояния здоровья лиц, работавших с высокотоксичными ФОВ // Труды науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию Федерального управления «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ. – М., 1998. – С. 176-177.

2. **Александров Ю.В.** Подходы к мониторингу состояния здоровья населения в связи с уничтожением химического оружия // Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб., 2002. – С. 364-365.

3. **Асланян Л.В.** Некоторые вопросы медико-гигиенического обеспечения безопасности при уничтожении химического оружия // Федеральные и региональные проблемы уничтожения химического оружия. – М.: ВИНТИ, 1999. – Вып. 1. – С. 91-95.

4. **Белецкая И.П.** Химическое оружие в России: перспективы хранения и уничтожения // Химическое оружие и проблемы его уничтожения, 1996. – № 2. – С. 15-17.

5. **Грачев В.Ф.** Гигиенические аспекты конверсии бывших производств химического оружия // Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия: Тез. докл. междунар. симпоз., Волгоград, 26-28 августа 2003 г. – Волгоград, 2003. – С. 208-210.

6. **Демидюк В.В.** Обоснованная безопасность – основа для установления размеров санитарно-защитной зоны российских объектов по уничтожению химического оружия // Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия: Тез. докл. междунар. симпоз., Волгоград, 26-28 августа 2003 г. – Волгоград, 2003. – С. 186-187.

7. **Калинина Н.И.** О нормативно-правовом обеспечении процесса уничтожения химического оружия // Федеральные и региональные проблемы уничтожения химического оружия. – М.: ВИНТИ, 1999. – С. 15-23.

8. **Капашин В.П.** Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при хранении и уничтожении химического оружия // Федеральные и региональные проблемы уничтожения химического оружия. – М.: ВИНТИ, 2000. – Вып. 2. – С. 85-104.

9. **Кирьянов Н.А.** Оценка состояния здоровья населения, проживающего в районе хранения фосфорорганических отравляющих веществ (на примере Кизнера) // Четвертые публичные слушания по проблеме уничтожения химического оружия 26-27 мая 1998 г.: Сб. материалов. — п. Кизнер — г. Ижевск, 1998. — С. 102-106.

10. **Киселев М.Ф.** О проблеме комплексных санитарно-экологических (гигиенических) исследований по обеспечению безопасности населения и работающих на объектах уничтожения химического оружия // Медицина экстремальных ситуаций, 1999. — № 3. — С. 19-28.

11. **Колодкин В.М.** Прогноз последствий аварий на объекте хранения боевых отравляющих веществ в районе г. Камбарка Удмуртской Республики. — Ижевск: Изд-во Удмуртского гос. ун-та, 1995. — 113 с.

12. **Малмыгин А.А.** Оценка состояния здоровья населения района и возможности медико-санитарной базы // Четвертые публичные слушания по проблеме уничтожения химического оружия 26-27 мая 1998 г.: Сб. материалов. — п. Кизнер — г.Ижевск, 1998. — С. 42-46.

13. **Нагорный С.В.** Анализ медико-гигиенических проблем «бывших» производств химического оружия в целях разработки мероприятий по снижению интоксикации при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ // Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия: Тез. докл. междунар. симпоз., Волгоград, 26-28 августа 2003 г. — Волгоград, 2003. — С. 248-249.

14. **Пирсон Г.** Уничтожение химического оружия в Великобритании // Химическое оружие. Экологические проблемы уничтожения. — М.: ВИНТИ, 1998. — Вып. 2. — С. 44-57.

15. **Пшегорода А.Е.** Социально-гигиенический мониторинг экологического здоровья населения // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воз-

духа. Под ред. Ю.А.Рахманина. — М., 2003. — С. 159-162.

16. **Столов А.С.** Системы защиты окружающей среды и человека, предусматриваемые при проектировании объектов уничтожения химического оружия // Химическое разоружение — 2000. Экология и технология. СЕМДЕТ 2000: Тез. докл. II Всеросс. конф, с международным участием 11-14 сентября 2000 г. — Ижевск, 2000. — С. 66-74.

17. **Удальцова Е.Ю.** Пути решения проблемы обеспечения безопасности уничтожения опасных веществ за рубежом // Российский химический журнал, 1993. — Т. 37. — № 3. — С. 43-49.

18. **Филатов Б.Н.** Медицинские проблемы обеспечения безопасности уничтожения химического оружия в России // Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия: Тез. докл. междунар. симпоз.. Волгоград. 26-28 августа 2003 г. — Волгоград, 2003. — С. 195-197.

19. **Филатов Б.Н.** Психологические и психогигиенические аспекты химических аварий // Медицина катастроф, 1993. — № 1 (3). — С. 38-42.

20. **Филатов Б.Н.** Система поддержки принятия решений по организации медико-санитарной помощи при химических авариях на объектах уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия // Химическое разоружение — 2000. Экология и технология. СЕМДЕТ 2000: Тез. докл. II Всеросс. конф. с международным участием 11-14 сентября 2000 г. — Ижевск, 2000. — С. 82-85.

21. **Шелученко В.В.** Безопасная, надежная и экологически чистая современная российская двухстадийная технология уничтожения химического оружия // Четвертые публичные слушания по проблеме уничтожения химического оружия 26-27 мая 1998 г.: Сб. материалов. — п. Кизнер — г. Ижевск, 1998. — С. 55-62.

22. **Averre D., Khripunov I.** Chemical Weapons Disposal: Russia tries again // Bulletin of the Atomic Scientists, 2001. — № 5. — P. 57-63.

Материал поступил в редакцию 12.09.06.

**B.N.Filatov, N.G.Britanov, V.V.Klauchek**

#### MEDICAL AND SANITARY PROBLEMS OF THE DESTRUCTION OF CHEMICAL WEAPONS

State-owned Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology,  
Federal Medical and Biological Service, Volgograd

A specialized and unified complex of measures was developed for ensuring medical and biological aspects of the destruction of chemical weapons. Optimal algorithms for hygienic investigations were established at all stages of the destruction of chemical weapons from designing the productions facilities to the transition to nationwide economic needs.

УДК 615.213.099

М.Б.Иванов, С.А.Куценко, А.И.Головко, В.А.Башарин, И.М.Иванов

**МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТОВ КОНВУЛЬСАНТОВ НА ФОНЕ НЕОБРАТИМОЙ БЛОКАДЫ ГАМК<sub>A</sub>-РЕЦЕПТОРОВ НОРБОРНАНОМ***Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, С.-Петербург*

На фоне предварительного однократного применения необратимого блокатора хлор-ионных каналов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов норборнана в дозе 0,8DL<sub>50</sub> у мышей развивается состояние повышенной судорожной готовности к факторам химической природы – пикротоксину, бикукуллину, 3-меркаптопропионовой кислоте, никотину, диизопропилфторфосфату, каиновой кислоте, NMDA, пентилентетразолу, бициклофосфатам и раздражителям физической природы – электрическому току. Создание киндлинговых моделей с использованием норборнана позволит проводить эксперименты по изучению участия различных нейромедиаторных систем в развитии состояния повышенной судорожной готовности и разрабатывать подходы к купированию судорожных состояний.

**Ключевые слова:** судорожная готовность, норборнан, нейромедиаторы, ГАМК-литики.

**Введение.** Одной из актуальных проблем современной нейробиологии и токсикологии нейротоксикантов является состояние повышенной судорожной готовности, возникающее при действии целого ряда факторов и сопровождающее многие заболевания и интоксикации. Разработка подходов к коррекции подобного рода состояний невозможна без знания механизмов их формирования, степени заинтересованности нейромедиаторных систем головного мозга и должна строиться на основе создания адекватных экспериментальных моделей на лабораторных животных. Используется много методических приемов, позволяющих более или менее адекватно решить некоторые положения данной проблемы, однако, традиционно, формирование повышенной судорожной готовности (киндлинга) в эксперименте достигается применением сложной дорогостоящей аппаратуры, длительным повторным введением судорожных агентов, что усложняет работу экспериментатора [4, 5, 10]. В ряде исследований показано, что при внутрибрюшинном введении экзо, цис-5,6-дихлор-2,2-дициано-3,3-бис-(трифторметил)норборнана (далее норборнана) в дозе 0,8DL<sub>50</sub> у экспериментальных животных наблюдается развитие повышенной судорожной готовности к факторам различной природы [2, 6]. При этом в формирование подобного феномена вовлечены различные нейромедиаторные взаимодействия [7]. Настоящее исследование посвящено дальнейшему изучению механизмов развития повышенной судорожной готовности при интоксикации норборнаном.

**Методы исследования.** Исследования выполнены на белых половозрелых мышцах-самцах массой 22–25 г. Рабочие растворы ГАМК-лити-

ков и других препаратов готовили *ex tempore*. Вещества животные получали внутрибрюшинно. Длительность наблюдения за животными составляла не менее 2 суток. При изучении возможности использования норборнана с целью формирования повышенной судорожной готовности оценивали чувствительность белых мышей к эффектам судорожных агентов через 6 часов и одни сутки после однократного предварительного введения норборнана в дозе 0,8DL<sub>50</sub>. В экспериментах по изучению модификации эффектов конвульсантов использовали различные химические вещества: бикукуллин (антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов), 3-меркаптопропионовую кислоту (ингибитор декарбоксилазы глутаминовой кислоты), никотин (агонист Н-холинорецепторов), стрихнин (антагонист хлор-ионных каналов глициновых рецепторов), пентилентетразол, пикротоксин (антагонист хлор-ионного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецептора), каиновую кислоту и N-метил-D-аспартат (специфичные агонисты различных типов глутаматных рецепторов), t-бутилбициклофосфат (антагонист хлор-ионного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецептора), диизопропилфторфосфат (блокатор ацетилхолинэстеразы) и электрический ток. Электросудорожную стимуляцию лабораторных животных проводили при помощи оригинального прибора, позволяющего через внутриушные электроды подводить к голове животного электрический ток напряжением 220 вольт в течение 0,5 секунды, сила тока при этом может дозироваться в широких пределах.

Утром в день эксперимента животные получали норборнан в дозе 0,8 DL<sub>50</sub>, далее через 6 часов либо через одни сутки тестировали судорожные воздействия. Судорожную активность оце-

нивали по методу J.Оно и соавторов [12] в модификации [12]. Фиксировали следующие показатели: время экстензии хвоста, развитие судорог 1–2 и 3–4 степени, гибель животных. При оценке токсичности использовалось не менее 5 доз и не менее 6 животных на дозу.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Расчеты среднелетальных доз, среднеэффективных доз выполняли с помощью программ на ПК.

**Результаты и обсуждение.** На основании данных литературы [2, 3, 6] и результатов собственных исследований можно отнести норборнан к судорожным агентам медленного действия, что, по-видимому, связано с особенностями его взаимодействия с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором. Прочное связывание ГАМК-литика с рецепторным комплексом приводит к возникновению длительного дисбаланса нейромедиаторных процессов, что может реализоваться в формировании устойчивого состояния повышенной судорожной готовности.

Исходя из вышеизложенного, была предпринята попытка использования норборнана в субсудорожных и минимально-смертельных дозах в качестве модельного препарата для создания в эксперименте состояния повышенной судорожной готовности. Изучалась его способность изменять чувствительность экспериментальных животных к токсическому действию других конвульсантов. Результаты представлены в табл. 1.

Как известно, ГАМК<sub>A</sub>-рецептор – сложное морфофункциональное образование [3], поэтому было целесообразно оценить значимость изменений различных его участков в условиях однократного введения норборнана. С этой целью

изучали судорожную активность бикикуллина, пикротоксина, t-бутилбициклофосфата и пентилентетразола через 6 ч, и/или 24 ч после инъекции норборнана мышам в дозе 0,8 DL<sub>50</sub>.

Предварительное введение 2,2-ди(трифторметил)-3,3-дициано-5,6-дихлорнорборнана белым мышам сопровождалось повышением токсичности антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина. Данный факт свидетельствует о заинтересованности низкоаффинных ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, блокаторм которых является бикикуллин, в процессах формирования состояния повышенной судорожной готовности, вызываемой норборнаном. Причинами, вызывающими повышение чувствительности животных к бикикуллину, могут быть морфо-функциональные изменения ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, проявляющиеся в увеличении сродства к антагонистам. Не следует исключать и не ГАМК-ергические механизмы изменения судорожных эффектов бикикуллина. Так показано, что данный яд способен подавлять активность ацетилхолинэстеразы, вызывать деполяризацию мембран вследствие блокирования проницаемости для ионов калия [8]. Таким образом, повышение чувствительности белых мышей к судорожному действию бикикуллина на фоне предварительного введения норборнана, связано, по-видимому, со структурно-функциональными изменениями ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов под воздействием норборнана, а также не ГАМК-ергическими механизмами.

При использовании в наших экспериментах блокаторов хлор-ионофора ГАМК<sub>A</sub>-рецептора пикротоксина, t-бутилбициклофосфата и пентилентетразола было выявлено, что к данным соединениям развивается повышенная судорожная готовность на фоне введения норбор-

Таблица 1

**Изменение токсичности ряда веществ на фоне предварительного за 6 и 24 ч введения норборнана в дозе 0,8DL<sub>50</sub>**

Вещество	DL <sub>50</sub> мг/кг, контроль	DL <sub>50</sub> мг/кг, на фоне введения норборнана за 6 ч	DL <sub>50</sub> мг/кг, на фоне введения норборнана за 1 сут	Соотношение доз DL <sub>50</sub> контроль / DL <sub>50</sub> опыт через 6 ч	Соотношение доз DL <sub>50</sub> контроль / DL <sub>50</sub> опыт через 1 сут
Бикикуллин	4,82±0,48	-	2,84±0,31*	-	1,70±0,18
Пикротоксин	6,27±0,63	1,47±0,23*	3,14±0,70*	4,27±0,27	2,00±0,35
t-Бутилбициклофосфат	0,53±0,05	0,11±0,02 *	-	4,45±0,98	-
Пентилентетразол	83,2±8,1	56,6±4,5*	56,6±4,5*	1,49±0,26	1,49±0,26
3-Меркаптопропионовая кислота	29,4±2,5	17,4±1,5*	13,5±1,2*	1,69±0,17	2,17±0,21
Диизопропилфторфосфат	3,86±0,52	0,9±0,1*	0,66±0,06*	4,40±1,07	5,97±1,33
Стрихнин	1,49±0,14	-	1,41±0,13	-	-
Каиновая кислота (α-амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)	35,7±2,3	19,3±2,6*	17,4±3,4*	1,90±0,38	2,15±0,55

Примечание: \* – статистически значимо отличается от контроля, p < 0,05

нана. Механизм развития данного феномена может быть связан с близостью мест связывания норборнана и использованных ГАМК-литиков. Все они взаимодействуют с белком хлор-ионофора ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Однако норборнан необратимо ингибирует хлор-ионофор ГАМК<sub>A</sub>-рецептора и обладает высоким сродством к нему [3], однако, точные механизмы блокирования ионофора остаются не выясненными. Предполагается, что связывание антагониста участком ГАМК-ионофорного комплекса приводит к конформационным изменениям последнего и, как следствие, нарушается кинетика канала [8]. По некоторым данным, пикротоксин через аллостерические влияния способен стабилизировать закрытое состояние ионофора [11]. Таким образом, блокирование ионного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, вероятно, осуществляется антагонистами по аллостерическому механизму. Данных о конкретных участках связывания блокаторов хлор-ионного канала крайне мало. Тем не менее показано, что эти участки могут быть гетерогенны. Подобная гетерогенность мест связывания и аллостерические механизмы взаимодействия антагонистов могут быть причиной потенцирования судорожных эффектов веществ, относящихся к одной группе ГАМК-литиков – блокаторам хлор-ионного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

На следующем этапе исследовали судорожную активность 3-меркаптопропионовой кислоты, относящейся к ГАМК-антагонистам пресинаптического действия, токсические эффекты которой обусловлены ингибированием глутаматдекарбоксилазы и понижением уровня ГАМК в головном мозге [3] на фоне предварительного введения белым мышам норборнана в дозе 0,8 DL<sub>50</sub>. Как следует из полученных данных, на фоне предварительного введения норборнана за 6 ч и/или 24 ч до инъекции ингибитора глутаматдекарбоксилазы формируется повышенная чувствительность экспериментальных животных к снижению уровня ГАМК в головном мозге.

В дальнейших экспериментах предпринята попытка изучить эффекты конвульсантов, реализующих свое токсическое действие через не ГАМК-ергические структуры в условиях блокады хлор-ионного канала ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. В этом отношении представлялось интересным изучить влияние необратимой блокады ГАМК<sub>A</sub>-

рецепторов норборнаном на течение интоксикации, вызванной диизопрропилфторфосфатом. Как следует из полученных данных, у ДФФ, являющегося высокотоксичным судорожным ядом, реализующим свои эффекты через непрямую активацию центральных и периферических Н- и М-холинорецепторов, значительно изменяются показатели токсичности на фоне предварительного введения норборнана. Периферическое действие ингибитора ацетилхолинэстеразы, включающее в себя нарушение функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, безусловно, вносит свой вклад в картину интоксикации и является одной из причин столь значительного усиления его токсичности на фоне норборнана. В то же время большое значение имеют и центральные механизмы. В ряде исследований обнаружено опосредуемое пресинаптическими Н-холинорецепторами усиление выброса глутамата [9] и ГАМК [14] в гиппокампе. В физиологических условиях эти опосредуемые Н-холинорецепторами эффекты находятся в динамическом равновесии, тогда как при необратимом угнетении ГАМК<sub>A</sub>-рецепторных структур это равновесие, по-видимому, смещается в сторону возбуждения.

В ряде работ показана роль глицина, как тормозного медиатора [1], с преимущественной локализацией в мосте, продолговатом мозге и сером веществе спинного мозга. Кроме того, есть данные об усилении глицином антидотной активности диазепама при судорогах крыс, вызванных блокатором хлор-ионных каналов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, пентилентетразолом [13]. Исходя из этого, можно ожидать усиление судорожной активности стрихнина в условиях предварительного введения норборнана за счет снятия данным ядом тормозного влияния глицина. Однако отсутствие достоверного повышения судорожной активности стрихнина на фоне предварительного, за 24 ч, введения норборнана свидетельствует о малой заинтересованности системы глицина в процессе формирования норборнанового киндинга.

Особый интерес в аспекте формирования повышенной судорожной готовности на фоне угнетения ГАМК-ергической системы представляют вещества-потенциаторы глутаматергической системы, поскольку баланс влияний этих

Таблица 2

**Устойчивость белых мышей к электротоку через 6 ч после введения норборнана в дозе 0,8 DL<sub>50</sub>**

Среднелетальная сила тока, мА, контроль	Среднелетальная сила тока, мА, на фоне введения норборнана за 6 ч	Соотношение среднелетальной силы тока контроль / среднелетальной силе тока опыт через 6 ч
8,67±0,44	6,08±0,39*	1,43±0,12

Примечание: \* – статистически значимо отличается от контроля,  $p < 0,001$

систем на ЦНС во многом определяет судорожный порог. Поэтому в следующей серии экспериментов изучали эффекты каиновой кислоты, агониста некоторых подтипов глутаматных рецепторов, на фоне необратимой блокады ГАМК<sub>A</sub>-рецепторных структур ЦНС. Из полученных результатов следует, что на фоне предварительного введения норборнана в дозе 0,8 DL<sub>50</sub> формируется повышенная судорожная готовность к каиновой кислоте, причем выраженность этого эффекта нарастает к 6 ч после введения норборнана и в дальнейшем мало меняется со временем, по крайней мере, в течение суток.

В отдельной серии экспериментов оценивали устойчивость экспериментальных животных к электрическому току отражающую общую проводимость ЦНС, склонность к неограниченному распространению возбуждения, которая может служить интегральным показателем эпилептизации мозга. В наших исследованиях показано снижение устойчивости к электротoku у белых мышей на фоне предварительного введения норборнана в дозе 0,8DL<sub>50</sub>. Результаты представлены в табл. 2.

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что при интоксикации норборнаном в дозе 0,8DL<sub>50</sub> развивается повышенная чувствительность экспериментальных животных к электротoku, что является отражением повышения общей проводимости ЦНС.

**Заключение.** Однократное введение белым мышам норборнана в дозе 0,8DL<sub>50</sub> сопровождается модификацией токсических эффектов конвульсантов, проявляющейся в усилении их судорожной активности и снижении средне-летальных доз. В развитии подобного рода эффектов, вероятно, значимую роль играют токсикодинамические особенности интоксикации норборнаном. Необратимое ингибирование хлор-ионной проводимости в ГАМК-ергической нейромедиаторной системе является основополагающим пусковым звеном в развитии каскада патологических процессов начиная от сбоя высших интегративных функций ЦНС и заканчивая срывом неспецифических защитных механизмов. Выявленные особенности свидетельствуют о том, что в условиях блокады определенной части ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов норборнаном в дозе 0,8 DL<sub>50</sub> компенсаторные резервы ЦНС позволяют поддерживать ее состояние таким образом, что при сниженном пороге судорожной активности клинически судороги не определяются. Однако при дополнительном воздействии на нейромедиаторные системы, активно участвующие в поддержании баланса возбуждающих и тормозных влияний в головном мозге, происходит критическое сни-

жение тормозного контроля в ЦНС, что клинически проявляется приступами клонико-тонических судорог и гибелью животных.

#### Список литературы

1. **Аничков С.В.** *Нейрофармакология*. – Л.: Медицина, 1982. – 174 с.
2. **Гладких В.Д., Колосова Н.А., Лошадкин Н.А.** Особенности токсического действия ГАМК-антагонистов «клеточной» структуры норборнанового ряда // *Токсиколог. вестн.*, 1995. – № 2. – С. 10-14.
3. **Головко А.И., Головко С.И., Зефирова С.Ю. и др.** *Токсикология ГАМК-литиков*. – СПб.: «Нива», 1996. – 141 с.
4. **Кругликов Р.И., Мыслюбовский М.С., Эрохи В.Л.** *Судорожная активность*. – М.: «Наука», 1970. – 148 с.
5. **Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С. и др.** *Киндлинг как модель формирования эпилептической активности* // *Успехи физиол. наук*, 1988. – Т. 19. – № 4. – С. 12-32.
6. **Пшенкина Н.Н., Бурякова Л.В., Владимиров В.Г. и др.** Влияние норборнана в конвульсивной и субконвульсивной дозах на содержание циклических нуклеотидов в головном мозге крыс // *Токсиколог. вестн.*, 1997. – № 3. – С. 23-26.
7. **Сидоров С.П.** *Нейромедиаторные механизмы и нейроморфологические проявления судорожного синдрома при интоксикации норборнаном: Дис. канд. мед. наук*. – СПб.: ВМедА, 2005. – 162 л.
8. **Farrant M., Webster R.A.** *GABA antagonists: Their use and mechanisms of action* // *Drugs as Tools Neurotransmitter Res.- Clifton (N.Y.)*, 1989. – P. 161-201.
9. **Gray R. et al.** *Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine* // *Nature*, 1996. – V. 383. – P. 713-716.
10. **Kulkarni S.K., George B.** *Kindling model of epilepsy* // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.*, 1994. – V. 16. – № 10. – P. 735-745.
11. **Newland C.F., Cull-Candy S.G.** *On the mechanism of action of picrotoxin on GABA receptor channels in dissociated sympathetic neurones of the rat* // *J. Physiol.*, 1992. – № 447. – P. 191-213.
12. **Ono J., Vieth R.F., Walson P.D.** *Electrocortical observation of seizures induced by pentylenetetrazol (PTZ) injection in rats* // *Funct. Neurol.*, 1990. – V. 5. – № 4. – P. 345-352.
13. **Peterson S.L.** *Glycine potentiation of anticonvulsant drugs in pentylenetetrazol seizures in rats* // *Brain-Res. Bull.*, 1991. – V. 26. – № 1. – P. 43-47.
14. **Radcliffe K.A., Fisher J.L., Gray R. et al.** *Nicotinic modulation of glutamate and GABA synaptic transmission of hippocampal neurons* // *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999. – V. 868. – P. 591-610.

Материал поступил в редакцию 31.07.06.

M.B.Ivanov, S.A.Kutsenko, A.I.Golovko, V.A.Basharin, I.M.Ivanov

## MODIFICATION OF EFFECTS OF CONVULSANTS AGAINST THE BACKGROUND OF IRREVERSIBLE BLOCKADE OF GABA<sub>A</sub>-RECEPTORS BY NORBORNAN

*S.M.Kirov Military Medical Academy, St.Petersburg*

After norbornan, an irreversible blocker of chloroionic canals of GABA<sub>A</sub>-receptors was preliminarily administrated at a dose of 0.8 LD<sub>50</sub>, a state of increased convulsion readiness to factors of chemical nature developed in mice. These factors are picrotoxin, bicucullin, 3-mercaptopropionic acid, nicotine, diisopropylflourophosphate, kainic acid, NMDA, pentylenetetrazole, bicyclophosphate and physical irritant – electric current. The creation of kindling models using norbornan will make it possible to conduct experiments on investigating the involvement of different neuromediate systems in the development of the state of increased convulsion readiness and work out approaches to stop convulsion states.

УДК [616-008.924.9+612.015.31:546.49](571.53)

Н.В.Ефимова, Л.Г.Лисецкая

## СОДЕРЖАНИЕ РТУТИ В БИОСУБСТРАТАХ НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

*АФ – НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН, Ангарск*

Установлено, что у работавших в контакте с парами металлической ртути в моче содержание ртути достигало 670 мг/дм<sup>3</sup>. Среди населения Иркутской области, проживающего вблизи очагов вторичного загрязнения и использующего в пищу рыбу, содержащую ртуть, экскреция токсиканта с мочой превышает фоновые уровни у 34,2% обследованных.

*Ключевые слова:* ртуть, биосубстраты, дети, взрослые, работающие.

**Введение.** Известно, что ртуть является одним из ведущих токсикантов, интерес к поведению ртути в окружающей среде и живых организмах не снижается со временем [3,4]. На территории Иркутской области в результате размещения предприятий химической промышленности сформировалась техногенная зона ртутного загрязнения [2]. Отмечены высокие уровни содержания ртути в почве селитебной зоны и пахотных угодий Усольского и Зиминского районов, а также в донных отложениях Братского водохранилища и реки Оки, куда поступали ртуть-содержащие сточные воды. В зоне влияния техногенной ртути оказались не только территории размещения предприятий (г. Усолье-Сибирское и Саянск), но и районы, прилегающие к Братскому водохранилищу по левому берегу (Усольский, Черемховский, Балаганский).

Целью работы явилась оценка циркуляции ртути в организме различных групп населения Иркутской области.

**Материалы и методы исследований.** На основе анкетирования 2500 человек были сформированы группы обследования из лиц, проживающих в городских и сельских населенных пунктах Иркутской области. Анкетирование позволило учесть возраст, место жительства и работы, осо-

бенности питания. Изучались следующие группы: детское население (в возрасте 5–14 лет) городов и районов, которые находятся в зоне техногенного влияния ртути (Усолье-Сибирское, Саянск, Усольский, Черемховский, Зиминский, Балаганский районы) и неэкспонированных территорий (г. Ангарск, Иркутск, Шелехов, Заларинский, Жигаловский, Усть-Удинский районы); жители сельских территорий (в возрасте 5-60 лет), подвергающихся наиболее высокому воздействию ртути (Усольский и Балаганский районы); женщины-родильницы (40 человек), проживающие в г. Усолье-Сибирском; лица, имевшие контакт с парами металлической ртути в процессе производства (возраст 20–60 лет). Кроме того, учитывая, что Иркутская область имеет смешанный этнический состав жителей, обследованы группы эвенков (17 человек) и бурят (20 человек), проживающих в сельских населенных пунктах (Казачинско-Ленского и Аларского районов), не попадающих под воздействие отходов, содержащих ртуть. В качестве группы сравнения рассматривались жители этих же районов славянского происхождения (далее мы их будем называть «русские»).

У детей проведено изучение содержания ртути в моче и волосах (общее количество проб 780

и 276, соответственно). Всего обследовано 580 детей, проживающих в городах и 380 — в селах. На территориях наибольшего риска обследовано 340 человек, из них 250 экспонированных и 90- неэкспонированных. Родильницы обследованы на 3–5 день после родов, определено содержание ртути в моче (35 проб), волосах (32 проб) и грудном молоке (27 проб). Работники цехов ртутного электролиза имели стаж работы в контакте с ртутью от 5 до 29 лет, в среднем —  $17,4 \pm 2,3$  года. Определяли концентрации ртути в моче и крови при поступлении работников (106 человек) на углубленный медицинский осмотр в клинику профзаболеваний, а у лиц с подозрением на хроническую ртутную интоксикацию (80 человек) после проведения антидотной терапии (1 и 5-ой внутримышечной инъекции 5 мл 5% унитиола).

Определяли концентрацию ртути атомно-абсорбционным методом «холодного пара» на анализаторе ртути «Юлия-2». Предел обнаружения в моче составляет  $0,25$  мкг/дм, в волосах —  $0,001$  мкг/г. Погрешность определения включала систематическую (3%) и случайную (12,8%) составляющие [1]. Анализу предшествовала минерализация проб концентрированной азотной кислотой в герметичных реакторах [5]. В качестве фоновых показателей использовали критерии ВОЗ, по которым фоновым пределом концентрации ртути в моче считается  $2-5$  мкг/дм<sup>3</sup>, допустимым —  $10$  мкг/дм<sup>3</sup>, фоновые концентрации в волосах составляют  $0,5-1,0$  мг/кг, допустимые —  $5$  мг/кг. Кроме того, проведено сравнение полученных данных с «Региональными показателями химических элементов у детей и беременных женщин Иркутской области», разработанными по материалам обследования в 1992–2002 гг. неэкспониро-

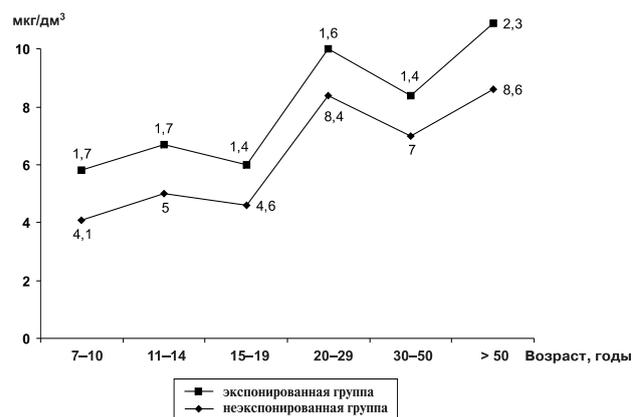


Рис. Повозрастная динамика содержания ртути в моче сельского населения Иркутской области (среднегрупповые концентрации)

ванного ртутью населения (региональный фоновый уровень ртути в моче — до  $2,5$  мкг/дм<sup>3</sup>, в волосах —  $0,04-0,17$  мг/кг) [6].

**Результаты и обсуждение.** Анализ волос и мочи свидетельствовал о том, что в организме большей части детей Иркутской области содержится ртуть в физиологических пределах (табл. 1). Указанные концентрации регистрировались либо на уровне, либо ниже пределов обнаружения. Превышение фонового уровня содержания ртути в волосах по средним значениям наблюдалось у детей Балаганского района, расположенного на левом берегу Братского водохранилища. Индивидуальный анализ выявил содержание ртути в волосах выше регионального фонового уровня у  $3,0 \pm 2,8\%$  детей г. Саянска, Черемховского района, у  $10,0 \pm 1,6\%$  детей Заларинского района и города Иркутска, у  $18 \pm 8,2\%$  детей Жигаловского и  $24 \pm 7,1\%$  детей Усть-Удинского районов. Более значительно распространено носительство ртути

Таблица 1

Содержание ртути в биосредах у детей Иркутской области

Район обследования	Волосы, мг/кг		Моча, мкг/дм	
	М±m	количество проб	М±m	количество проб
Саянск	$0,47 \pm 0,07$	36	$3,54 \pm 0,94$	34
Иркутск	$0,59 \pm 0,08$	23	не обн.	23
Ангарск	Нет данных		$0,14 \pm 0,05$	165
Усолье-Сибирское	Нет данных		$0,14 \pm 0,06$	167
Шелехов	Нет данных		$0,13 \pm 0,06$	163
Балаганский	$2,13 \pm 0,55$	40	$4,12 \pm 1,40$	216
Заларинский	$0,45 \pm 0,05$	39	не обн.	28
Усть-Удинский	$0,9 \pm 0,19$	36	не обн.	38
Черемховский	$0,31 \pm 0,04$	30	$3,80 \pm 1,85$	30
Жигаловский	$0,62 \pm 0,17$	22	не обн.	28
Усольский	$2,73 \pm 0,90$	50	$3,42 \pm 0,82$	39

у детей в Балаганском районе, где концентрация ртути выше фоновой наблюдалась у 50% обследованных. Кроме того, у  $2,5 \pm 2,5\%$  детей Усть-Удинского,  $10 \pm 6,7\%$  – Аларского и  $17 \pm 5,9\%$  – Балаганского районов содержание ртути в волосах выше допустимого по критериям ВОЗ, в отдельных пробах превышение достигало 2,5–3,5 раз, что отражало длительное поступление металла в организм.

Ртуть в моче не обнаружена у 30% всех обследованных детей и не превышает фоновый уровень у 40%. У большинства детей Шелехова, Ангарска и Усоля-Сибирского ртуть в моче не обнаружена, но  $7 \pm 1,9\%$  детей гг. Шелехова и Усоля-Сибирского, а также  $10 \pm 2,3\%$  детей г.Ангарска являются носителями ртути в пределах фонового уровня. Вместе с тем, у детей Балаганского района в  $10 \pm 5,0\%$  случаев концентрации ртути в моче превышают фоновый уровень, в отдельных случаях содержание ртути достигает допустимого уровня. Это, по-нашему мнению, может быть связано с более высоким загрязнением ртутью акватории Братского водохранилища, поступлением токсиканта в пищевую цепь и особенностями пищевого рациона местного населения [7].

Таким образом, на территории Иркутской области можно выделить ряд районов, где хроническая техногенная нагрузка на объекты окружающей среды привела к накоплению ртути в организме. По содержанию ртути среди продуктов питания жителей Балаганского района наиболее опасной являлась рыба. Высокие концентрации токсиканта зарегистрированы в мышцах и печени окуня, леща. Потенциально наиболее высокая ртутная нагрузка может быть у респондентов, диета которых включала рыбу в течение всего года либо в сезон лова. По результатам анкетирования установлено, что не употребляли в пищу местные виды рыбы 17,4% опрошенных жителей экспонированной территории Усольского района, 6,8% – Балаганского и в контрольных населенных пунктах 13,2 и 20,8%, соответственно.

Сравнение выведения ртути по возрастным группам позволило выявить некоторые особенности. Уровень ртути в моче взрослого населения достоверно выше, чем у детей и подростков (рис.). Среди жителей экспонированных территорий наиболее высокие уровни содержания токсиканта отмечались в группах взрослого населения: 20–29 лет, 30–40 лет, 50 и старше ( $7,0–8,6$  мкг/дм<sup>3</sup>), что выше регионального фонового уровня в 1,8–2,2 раза, и уровня рекомендуемого ВОЗ в качестве фона в 1,6–3,9 раз. Следует обратить особое внимание, что средние концентрации ртути приближались к порогу нейротоксичности для плода ( $9,0$  мкг/дм<sup>3</sup>).

Среди экспонированного населения Балаганского района у 69,8% обследованных (возраст 5–60 лет) экскреция ртути не превышала фоновый уровень, в Усольском районе у 42,8%. У 10,5% жителей концентрация ртути в моче была выше допустимого, а у 2,3% – нейротоксического предела (Балаганский и Усольский районы). В интактных группах лиц с «носителем» ртути превышение фонового содержания не выявлено. У 85,2% лиц контрольной группы и 30,7% основной содержание ртути в волосах не превышало фоновый уровень (различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ), однако, у 10,5% женщин фертильного возраста экспонированных территорий – выше допустимого. Выведение ртути с мочой у жителей Балаганского и Усольского районов было выше, чем во многих промышленных регионах мира. Так, в Германии содержание ртути у рыбаков: в моче –  $0,84$  мкг/дм<sup>3</sup>, в крови –  $3,53$  мкг/дм<sup>3</sup>, в волосах –  $1,41$  мг/кг; у контрольной группы: 0,93, 0,9 и 0,61, соответственно. У детей ФРГ, проживающих в городах, концентрация ртути в моче –  $0,6–0,65$  мкг/дм<sup>3</sup>, в сельских районах –  $0,25–0,4$  мкг/дм<sup>3</sup> [9].

Так как многие исследователи подчеркивают, что группой риска для воздействия ртути являются плод и новорожденные, предпринята попытка наблюдения за женщинами-родильницами. Отмечено, что среднее содержание ртути в волосах составляло  $1,06 \pm 0,23$  мг/кг (максималь-

Таблица 2

**Содержание ртути в моче и крови у работающих в контакте с парами металлической ртути (мкг/дм<sup>3</sup>)**

Показатель	Моча, 1-я проба	Моча, после антидотной терапии		Кровь
		2-я проба	3-я проба	
Максимальное содержание	670,0	1170	498,0	149,0
Среднее содержание	36,0	76,1	65,8	П,7
Стандартное отклонение	48,7	101,5	78,4	10,4
Ошибка среднего	3,8	9,2	10,1	1,3
медиана	6,1	12,7	10,0	6,0
Число наблюдений	164	121	59	59

ное – 5,78 мг/кг), что соответствовало фоновому уровню. Экскреция ртути с мочой в группе обследованных женщин неоднозначна, т. к. разброс выведения очень велик: максимальное – 50,5 мкг/дм<sup>3</sup>, минимальное – 0,9 мкг/дм<sup>3</sup>, средняя арифметическая – 10,1±4,3 мкг/дм<sup>3</sup>. Следует отметить, что у 30% обследованных женщин концентрация ртути в моче выше допустимого. Содержание ртути в грудном молоке родильниц на 3-й сутки после родов составило в среднем 1,74±0,32 мкг/кг. Только у 57% обследованных молоко не содержит металла. Максимальная концентрация 7,3 мкг/кг. У таких женщин естественное вскармливание ребенка может представлять для него некоторую опасность, накапливаясь в организме.

Представлялось интересным изучение выведения ртути из организма у представителей различных этнических групп, проживающих на территории Иркутской области. Среднее содержание ртути в волосах эвенков составило 1,12±0,23 мг/кг, что выше региональных референтных показателей в 100% случаев. Однако превышение региональных стандартов не свидетельствовало о риске микроэлементозов, так как выявленные концентрации не выходили за пределы физиологической нормы (минимальный уровень 0,23, максимальный – 4,43 мг/кг).

Среди бурятского населения, проживающего в Аларском районе, отмечено, что содержание ртути в волосах составляло 1,94±0,45 мг/кг, причем у 50% обследованных этот показатель выше регионального фонового уровня (минимальное содержание – 0,06, максимальное – 7,4 мг/кг). Таким образом, у представителей монголоидной расы (бурят и эвенков) содержание ртути в волосах более высокое по сравнению с русскими, проживающих в ближайших населенных пунктах и имеющих близкий рацион питания. Так, в волосах бурят содержание ртути в 4,3 раза выше, чем в группе сравнения, у эвенков – в 1,8 раза. Сравнение выведения ртути с мочой менее показательно, так как у эвенков и в группах сравнения ртуть не обнаружена. У бурят средняя концентрация ртути составила 2,55±0,51 мкг/дм<sup>3</sup>, у 25% обследованных бурят ртуть обнаружена в количествах, близких к пределу обнаружения. Выявленные факты могут быть, в первую очередь, связаны с особенностями кумуляции и выведения ртути из организма у представителей различных этнических групп [8].

Концентрация ртути в биосубстратах лиц, имевших контакт с парами металлической ртути, представлена в табл. 2. Экскреция при поступлении на обследование в клинику профзаболеваний составляла в среднем 36,0±3,8

мкг/дм<sup>3</sup>, разброс результатов анализа велик (от 0,0 до 670,8 мкг/дм<sup>3</sup>). Оценивая выведение ртути в различных стажевых группах, то есть с учетом экспозиции, установили нелинейную тенденцию. При стаже 5–9 лет средняя концентрация составила 5,85±2,0 мкг/дм<sup>3</sup> (95-% доверительный интервал – 0,6–25,0), в группе со стажем 10–14 лет данный показатель достоверно увеличивался – 24,8±4,5 (3,7–75 мкг/дм<sup>3</sup>), а затем несколько снижался. При стаже 15–19 лет экскреция составляла 15,4±7,7 (3,0–63 мкг/дм<sup>3</sup>), при стаже более 20 лет 19,3±16,5 (1,3–64,0 мкг/дм<sup>3</sup>). При проведении антидотной терапии происходило увеличение выведения ртути с мочой, средняя концентрация после первого введения унитиола составляла 76,1±9,2 (медиана 12,7 мкг/дм<sup>3</sup>), после пятой инъекции – 65,8±10,1 мкг/дм<sup>3</sup>. Результаты динамического наблюдения за работниками показали, что высокие концентрации ртути в моче сохранялись в течение 5–15 лет после прекращения контакта с токсикантами.

**Выводы.** 1. У лиц, работавших в контакте с парами металлической ртути, наблюдается длительная циркуляция ртути в организме в чрезвычайно высоких концентрациях.

2. Среди населения, проживающего вблизи очагов вторичного загрязнения и подвергающегося алиментарному воздействию ртути, выявлено, что экскреция ртути превышает фоновые уровни.

3. У представителей монголоидной расы (эвенков и бурят) содержание ртути в волосах выше, чем у лиц славянского происхождения, проживающих в идентичных геохимических и социальных условиях.

*Работа выполнена при поддержке РГНФ, грант № 05-06-06111а.*

#### Список литературы

1. *Атомно-абсорбционный анализ микроэлементов в биосредах и метрологические основы контроля аналитических работ. МУ 4.4.-99. – Иркутск, 1999. – 25 с.*
2. *Коваль П.В. Антропогенная компонента и баланс ртути в экосистеме Братского водохранилища // Доклады Академии наук РАН, 2003. – Т. 388. – С. 1–3.*
3. *Курляндский Б.А., Хамидулина Х.Х., Кудинова О.Н. Современные тенденции промышленного развития России и токсикологические проблемы химической безопасности // Токсиколог. вестник, 2005. – № 1. – С. 2-14.*
4. *Международный форум по химической безопасности / 4 сессия. – Таиланд, 1–7 ноября 2004 г. – Женева, 2004.*
5. *Определение содержания ртути в объектах окружающей среды и биологических материалах. – М.: Госкомсанэпиднадзор России, 1994. – 27 с.*

6. Региональные показатели химических элементов в биосубстратах детей и беременных женщин Иркутской области. — Иркутск, 2002.

7. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Медико-экологическая оценка ртутной опасности для населения Иркутской области // Гигиена и санитария, 2001. — № 3. — С. 19-21.

8. Dorea J.G., Barbosa A.C. Fish consumption and blood mercury: proven health benefits or probable neurotoxic risk? // Regul. Toxicol. Pharmacol., 2005. — V. 42(2). — P. 249-50.

9. Pardi D. Danger: mercury is hazardous to our health // School Nurse News, 2003. — V. 20(4). — P. 2426.

Материал поступил в редакцию 07.08.06.

N.V.Yefimova, L.G.Lisetskaya

### CONCENTRATION OF MERCURY IN BIOSUBSTRATES OF THE POPULATION OF THE IRKUTSK REGION

Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsk

It was found out that the mercury concentration in workers being in contact with mercury vapor comes to 670 mg/dm<sup>3</sup>. In the Irkutsk Region dwellers living close to centers of secondary pollution and consuming fish excrete the toxicant with urine exceeding the background level in 34.2% of examined cases.

УДК 616-006-092.9

Б.А.Кацнельсон, О.Г.Макеев, Т.Д.Дегтярёва, Л.И.Привалова, С.А.Денисенко, Т.В.Слышкина, Н.П.Макаренко, В.А.Буханцев, И.Х.Измайлов, Е.С.Куликов

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ КОМПЛЕКСА СРЕДСТВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ ЭКОТОКСИКАНТОВ

Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора МЗиСР РФ, Лаборатория молекулярных медицинских технологий СУНЦ РАМН и Правительства Свердловской области, Екатеринбург

В эксперименте на крысах, подвергавшихся субхронической затравке комбинацией токсичных и мутагенных металлов, фторида и бензо(а)пирена, характерной для загрязнения среды обитания в городе с особо высокой онкологической заболеваемостью населения, показано, что на фоне приёма биопротективного комплекса, состоящего из глутамата, пектинового энтеросорбента, поливитаминно-минерального препарата и кальциевой добавки, благоприятно изменяется кинетика канцерогенов и ослабляется их генотоксическое действие, что позволяет прогнозировать эффект профилактики онкологических заболеваний. Дополнительное воздействие биологически активной добавки «Эйковитол», содержащей полиненасыщенные жирные кислоты, усиливает как токсикокинетический, так и антимуtagenный эффект.

**Ключевые слова:** биологическая защита, канцерогенное действие, биопротективный комплекс.

**Введение.** На протяжении многих лет коллективом исследователей, которым руководит первый автор данной статьи, осуществляется теоретическая разработка, экспериментальное моделирование, контролируемое испытание и широкое внедрение в практику методов так называемой биологической профилактики, под которой нами понимается комплексное воздействие

на организм, направленное на повышение его резистентности к вредному действию загрязнителей производственной среды и среды обитания [1-4]. Было показано, в частности, что «биопротективный комплекс» (БПК), то есть комбинация биопротекторов, рационально подобранная с учётом как их фармакодинамических характеристик, так и особенностей токсич-

динамики и токсикокинетики тех вредных веществ, от которых предполагается защитить организм, как правило, наиболее эффективен. При этом обязательным условием является отсутствие вредного действия у самого БПК в его защитно-эффективных дозировках.

Хотя основной целью большинства ранее проведенных исследований было подавление разнообразных токсических эффектов металлов и некоторых органических веществ, однако, в ряде случаев было найдено, что БПК, обладающий подобным действием, может благоприятно повлиять и на некоторые показатели, имеющие отношение к химическому канцерогенезу. Так, при использовании микроядерного теста было показано, что с помощью БПК, составленного с учётом токсикокинетики мышьяка и хрома, удаётся снизить их мутагенность, которая является основным механизмом действия этих металлов в качестве инициаторов канцерогенеза [3–5]. Можно было предположить, однако, что уменьшение числа микроядер не есть проявление прямого антимутагенного действия какого-либо из компонентов БПК, а связано, скорее всего, с уменьшением эффективной внутренней дозы металла-мутагена, которое обеспечивалось доказанным в тех же экспериментах благоприятным токсикокинетическим эффектом комплекса. В других случаях было показано, что под действием некоторых БПК удаётся благоприятно повлиять на метаболизм и таких органических канцерогенов, как ПАУ (нафталин, бензо(а)пирен) и формальдегид, что позволяло прогнозировать снижение канцерогенного риска.

Закономерно возник вопрос о том, нельзя ли усилить такие, по сути своей, вторичные противораковые эффекты биопрофилактики путём дополнения ранее испытывавшихся БПК с какими-либо антимутагенными средствами, повышающими устойчивость ядерной ДНК к генотоксическому действию вредных веществ, эффективность репарации повреждённой ими ДНК и/или апоптоз клеток с не репарированными повреждениями. В этом отношении наше внимание привлекли к себе выраженные антимутагенные свойства полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и их производных — эйкозаноидов. В исследованиях лаборатории молекулярных медицинских технологий (зав. — проф. О.Г.Макеев) были изучены механизмы, через которые эйкозаноиды, взаимодействуя с высокочувствительными сайтами связывания двунилевой молекулы ДНК, приводят к активации репликации ДНК, что является одним из компонентов репарационных систем клетки. Однако

применение эйкозаноидов для введения в организм нецелесообразно, так как период их полураспада в организме при парентеральном введении не превышает 5 мин. В связи с изложенным для практического использования был предложен препарат «Эйковитол», в составе которого имеются ПНЖК, доступные для образования эйкозаноидов внутри клетки.

**Материалы и методы исследования.** В проведенном исследовании поиск ответа на сформулированный выше теоретический вопрос сочетался с решением практически важной задачи экспериментальной апробации биопрофилактических комплексов для населения одного из городов Свердловской области — Карпинска. Это население подвергается воздействию многокомпонентной комбинации природных, техногенных и бытовых вредных веществ, обладающих токсичностью, мутагенностью и канцерогенностью, и на протяжении долгих лет характеризуется повышенными (по сравнению с другими городами области) показателями заболеваемости раком всех основных локализаций [6].

С учётом реальных характеристик загрязнения среды обитания в этом городе, модель интоксикации создавали на инбредных белых крысах путем внутрибрюшинного введения беспородным белым крысам по 3 раза в неделю в течение 6 недель комбинации растворимых солей свинца, хрома, никеля, мышьяка, кадмия и фтора в соотношении 1,0: 0,90: 0,70: 0,068: 0,014: 0,074 (по элементу). Животные получили по 5,5 мг/кг этой комбинации 20 раз, что соответствует 0,1 от специально определённой для неё величины  $DL_{50}$ . Наряду с этим, в первый день экспериментального периода тем же крысам однократно интратрахеально вводился бензо(а)пирен (БаП), сорбированный на активированном угле, предварительно растёртом до крупности частиц 5–10 мкм. Концентрация БаП составила 4,6 мг на 1 г угля, доза образца на крысу — 10 мг в 1 мл физиологического раствора.

В состав испытывавшегося «базового» БПК входили: глутаминовая кислота, нейтрализованная бикарбонатом натрия и потребляемая крысами в питье в виде 1,5% раствора; пектиновый (свекловично-яблочный) энтеросорбент производства Ассоциации «Сумма технологий» (Украина) по 1000мг/кг в/ж; поливитаминно-полиминеральный комплекс «Витрум Кидс» (Юнифарм, США), 3 таблетки которого растворяли в 70 мл воды, по 2 мл раствора в/ж на крысу; препарат «Супермелкий биокальций» (Корпорация «До Юань», КНР), добавлявшийся в корм в корм из расчета 225 мг углекислого кальция (90 мг Са) на крысу. Обоснование и демон-

страция эффективности применения этих или аналогичных биопротекторов при интоксикациях сходными комбинациями или отдельными металлами давались нами неоднократно ранее (например, [3, 4]). Впервые добавляемый к БПК препарат «Эйковитол» (производства ООО «Фармавит», Тюмень) в виде масляного раствора вводился в/ж в дозе 1 мл на крысу.

Эксперимент проведен на 5-ти группах животных (по 18–20 крыс в каждой), первая из которых получала только приведенную выше токсическую комбинацию; вторая – на фоне затравки той же комбинацией получала БПК по 5 раз в неделю; третья – то же самое, но с добавкой препарата «Эйковитол»; четвертая – только БПК с эйковитолом; пятая являлась контрольной. Для оценки интенсивности интоксикации использовали широкий набор общепринятых показателей на уровне как целостного организма, так и отдельных систем и органов. Помимо этого, по окончании экспериментального периода в пробах суточной мочи исследовали содержание металлов (с помощью атомно-адсорбционной спектроскопии), фтора (с помощью ионоселективного электрода) и бензо(а)пирена (методом низкотемпературного спектрально-флуоресцентного анализа).

Тестирование повреждения и репарации ДНК проводили на пробах крови, взятых у крыс после завершения затравки. Для этого использовали:

1. Метод ДНК-комет. После лизиса заключенных в агарозный слой клеток фрагменты поврежденной ДНК мигрируют в электрическом поле по направлению к аноду, образуя структуру, похожую на комету с «головой» (или «ядром») из клубка нативной (неповрежденной) ДНК и «хвостом» из мигрировавшей (поврежденной) ДНК. По степени миграции ДНК можно судить о степени ее повреждения, поскольку, в отличие от фрагментированной («хвостовой») ДНК, нефрагментированная ядерная ДНК имеет крайне низкую степень миграции в агарозном геле. Технические детали реализации данного метода описаны в работах [7, 8].

Под флуоресцентным микроскопом исследовали по 100 клеток, в которых визуально оценивали степень распределения ДНК в агарозном геле в относительных единицах с определением соотношения между «ядром» и «хвостом». Полуколичественно клетки относили к 5-ти классам: класс С1 – практически неповрежденные клетки (до 5% ДНК в «хвосте»); класс С2 – низкий уровень повреждения (5–20%), класс С3 – средний уровень повреждения (20–40%), класс С4 – высокий уровень повреждения (40–95%), класс С5 – полностью поврежденные клетки (> 95%).

2. Метод анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ). В отличие от предыдущего метода, основанного на субъективной визуальной оценке степени повреждения ДНК клеток, данная методика позволяет количественно определить степень фрагментации ДНК. Из полученных проб цельной крови, объединенных по вышеперечисленным группам крыс, выделяли лейкоцитарную фракцию в фиколл-верографинном градиенте. Выделение ДНК производили по стандартной методике фенольной депротенинизации. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в модификации ЛаММТ, повышающей чувствительность ПЦР в 8–10 раз. Для постановки реакции использовали специфические праймеры и нуклеотиды (dСТР, dАТР, метил-dТТР), меченые тритием. Полученный амплификат был разделен в процессе горизонтального агарозного гель-электрофореза в ТАЕ-буфере при 100 В в течение 15 мин. По окончании электрофореза гелевые пластины были разделены на дорожки, каждая из которых была разрезана на участки длиной 5 мм. Полученные фрагменты геля помещали во флаконы, содержащие 3 мл абсолютного изопропанола. Флаконы нагревали до 80°С в течении 2 ч. После экстракции из геля амплифицированных фрагментов, содержащих метку, во флаконы вносили простой толуоловый сцинтиллятор (6 мл). Регистрацию результатов производили на автоматическом жидкостном сцинтилляционном счетчике «Бета-2». Сравнение групп производили по количественному соотношению компактно расположенной ядерной и хвостовой частей – коэффициенту фрагментации ДНК (КФр).

3. Модельный эксперимент с воздействием ионизирующего излучения. Часть выделенной лейкоцитарной фракции подвергали рентгеновскому облучению, после чего в течение 2 ч культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением плазмы экспериментальных животных с целью стимуляции репаративных процессов в ядросодержащих клетках. ДНК из клеток выделяли методом фенольной депротенинизации и проводили ПЦР с вышеназванной группой праймеров и добавлением меченых нуклеотидов в стандартных условиях. Дальнейший ход исследования аналогичен описанному выше.

**Результаты и обсуждение.** Проведенная 6-недельная затравка крыс привела к статистически значимым сдвигам некоторых токсикодинамических показателей: повысилось содержание лимфоцитов в крови; снизились уровень общего белка и активность ферментов – АлТ (при сниженном коэффициенте де Ритиса) и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови, сукцинат-

дегидрогеназы в лимфоцитах крови; увеличилось содержание дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче. Отмечена также тенденция к снижению уровня гемоглобина и увеличению количества ретикулоцитов в крови. Отсутствие статистически значимых сдвигов других показателей (например, таких как содержание эритроцитов, тесты на состояние нервной системы, уровень SH-групп и др.), наблюдаемых ранее во многих наших экспериментах с изолированным действием тех же металлов или комбинацией из 4–5 элементов, свидетельствуют, по-видимому, не столько о низкой дозе вводимой комбинации 7 токсичных веществ (ранее не испытывавшейся в таком сочетании), сколько о сложных эффектах комбинированной токсичности, для которой, как известно, характерны многие проявления антагонизма [9]. На фоне таких относительно слабо выраженных токсикодинамических сдвигов менее заметным, чем обычно, было и ослабление их под влиянием БПК.

На почечную экскрецию токсичных элементов, более высокую, чем в контрольной группе (в 3,8 раза по свинцу, в 16,6 раза по хрому, в 6,4 раза по никелю и в 1,4 раза по фтору) приём обоих БПК статистически значимо не повлиял, но отмечалась тенденция к её снижению по свинцу, фтору и хрому, которая была более выраженной при приеме БПК с эйковитолом. Ввиду технической невозможности определения концентрации бензо(а)пирена (БаП) у крыс в малых по объёму индивидуальных пробах мочи, дисперсия этого показателя оценена быть не может, однако учитывая достаточно большую численность групп и выраженность полученных межгрупповых различий, последние можно принять как неслучайные ещё и потому, что в принципе такие же наблюдались нами ранее в двух других исследованиях (готовится к публикации). В данном же эксперименте концентрация БаП равнялась (мкг/л) 1,56 в контрольной группе, 3,64 – в группе, подвергавшейся только затравке, 5,72 – в группе, подвергавшейся ей под защитой базовым БПК, и 7,28 – то же с добавлением эйковитола.

Таким образом, несмотря на прочную сорбцию бензо(а)пирена активированным углём, он постепенно резорбируется и попадает в кровь, так как только этим может быть объяснено более чем двукратное повышение концентрации Б(а)П в моче крыс. При этом она возросла ещё в 1,6 раза под влиянием базового БПК и в 2 раза под влиянием БПК с эйковитолом. Можно предположить, что под влиянием обоих БПК по каким-то недостаточно ясным механизмам тормозится метаболическая трансформация бензо(а)пирена, связанная, главным образом, с монооксидазной системой [10]. Как следствие, в организме увеличивается доля не трансформированного Б(а)П, который только и определялся в моче количественно, что и приводит к повышению его экскреции. К сожалению, невозможность найти эталонные образцы хотя бы части из многочисленных известных метаболитов этого ПАУ исключила прямое определение их содержания в моче крыс, которое могло бы подтвердить эту гипотезу. Однако в её пользу говорит следующее.

После хроматографического разделения пробы мочи, относящейся к группам крыс, которые получили токсическую комбинацию, в спектре люминесценции, помимо максимумов, характерных для Б(а)П, были обнаружены также пики, бензо(а)пирену не свойственные. При этом некоторые пики (при  $\lambda$  405,5 и 408,2 нм) отмечены только у крыс, получавших базовый БПК, а другие (406,2 и 408 нм) – только у получавших БПК с эйковитолом. Кроме того, пик с  $\lambda$  412,2, имевший место у крыс, которые получили БаП без БПК, при действии обоих БПК исчез. Таким образом, речь несомненно идёт о существенных изменениях метаболизма бензо(а)пирена.

Трактовка этих изменений с позиций оценки канцерогенного риска не может быть однозначной. С одной стороны, образующиеся в ходе метаболизма фенольные производные способны (в отличие от исходного ПАУ) к сульфатной, глюкуронидной и глутатионовой конъюгации, которая облегчает их выведение из организма с мочой и отчасти с желчью. Однако, с другой стороны, другие метаболиты ПАУ, относящиеся к

Таблица 1

Распределение повреждений ДНК по классам комет (в%,  $X \pm Sx$ ) в лейкоцитах крыс

Группа	C1	C2	C3	C4	C5
Токсическая комбинация	47,5±2,1	8,7±0,3 *	11,1±2,3*	24,9±5,1*	7,4±0,3*
То же + БПК	51,6±1,6*	12,2±0,7*	14,7±3,6*	12,4±2,9*	7,9±0,4*
То же + БПК +»Эйковитол»	59,1±1,7*	15,8±2,8*	11,2±2,9*	11,3±1,7*	3,4±0,1*
Контроль на БПК +»Эйковитол»	89,9±1,2	5,2±1,1	4,7±0,5	0,1±0,2	0±0
Интakтный контроль	87,8±2,3	7,1 ±1,6	4,5±2,1	0,2±0,1	0±0

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: \* – статистическая значимость отличия по отношению к интактному контролю ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

**Распределение радиоактивности амплифицированной ДНК  
по агарозному гелю в группах подопытных крыс ( $X \pm Sx$ )**

Группа	Активность ядра, в Бк/нг ДНК	Активность хвоста, в Бк/нг ДНК	Коэффициент фрагментации
Токсическая комбинация	307,83±18,7	305,25±64,10	0,99*
То же + БПК	433,17±124,8	325,13±06,30	0,75*
То же + БПК + «Эйковитол»	573,18±69,3	410,52±36,48	0,72*
Контроль на БПК + «Эйковитол»	671,09±49,4	464,28±96,74	0,69
Интактный контроль	894,45±194,5	586,08±85,88	0,66

Таблица 3

**Распределение радиоактивности амплифицированной ДНК по агарозному гелю в группах подопытных  
крыс в условиях дополнительного радиационного воздействия ( $X \pm Sx$ )**

Группа	Активность ядра, в Бк/нг ДНК	Активность хвоста, в Бк/нг ДНК	Коэффициент фрагментации
Токсическая комбинация	311,52±47,51	1135,44±84,92	3,64*
То же + БПК	221,82±17,36	658,12±38,22	2,97
То же + БПК + «Эйковитол»	282,12±34,48	775,821±23,46	2,75
Контроль на БПК + «Эйковитол»	339,42±27,63	806,53±41,76	2,38
Интактный контроль	304,14±58,36	922,14±61,58	3,03

эпоксидам и диол-эпоксидам, способны к ковалентному реагированию с нуклеиновыми кислотами, что и делает бензо(а)пирен мутагеном/канцерогеном. Поэтому торможение их образования может рассматриваться как благоприятный результат торможения биотрансформации Б(а)П в целом. Какой из этих двух результатов (метаболическая активация мутагенности или ускоренное освобождение организма от соответствующих дериватов бензо(а)пирена) возобладает, предсказать невозможно, но об этом можно косвенно судить по полученному в том же эксперименте существенному ослаблению генотоксического эффекта.

В табл. 1 представлены усредненные данные о распределении уровней миграции ДНК по классам комет от С1 до С5 в подопытных и контрольной группах крыс. Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием токсической комбинации произошло процентное перераспределение клеточной популяции в направлении среднего (С3) и высокого (С4) уровней повреждения ДНК, а также класса полностью поврежденных клеток (С5). Однако у крыс, получавших токсическую комбинацию под защитой БПК, процент клеток, относящихся к классу С4, вдвое ниже, чем у затравлявшихся без такой защиты; при этом растет доля клеток со средним и низким уровнем повреждения ДНК, а так же незначительно увеличивается доля неповрежденных клеток. Дополнительное включение препарата «Эйковитол» несколько усиливает этот положительный эффект БПК, хотя сам по се-

бе комплекс БПК + эйковитол (без токсической комбинации) на распределение ДНК-комет не повлиял.

Как видно из результатов анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (табл. 2), коэффициент фрагментации в контрольной группе составил 0,66 и был практически тем же (0,69) при действии БПК с эйковитолом. Наибольший повреждающий эффект ( $K_{фр}$  0,99) наблюдался при действии токсической комбинации без биопротекторов. Базовый БПК способствовал снижению коэффициента фрагментации до 0,75, а в сочетании препаратом «Эйковитол» – до 0,72. Таким образом, результаты обоих тестов свидетельствуют не о дополнительной стабилизации структуры ДНК в норме, а о защите её от токсического повреждения и/или усилении репарации ДНК после индуцированного повреждения.

Результаты анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов в условиях радиационного воздействия представлены в табл. 3. Как следует из сравнения с табл. 2, ионизирующее излучение дополнительно повреждает ДНК во всех группах, однако и на этом фоне такое повреждение наиболее выражено при совместном действии с токсической комбинацией без биопротекторов. Комплекс БПК с эйковитолом оказал значимый радиопротекторный эффект, проявившийся снижением коэффициента фрагментации не только у затравлявшихся, но и у контрольных крыс. При этом у первых снижение коэффициента фрагментации до уровня ин-

тактного контроля произошло и под влиянием базового БПК.

Отметим, что как синергизм мутагенности токсической комбинации и ионизирующей радиации, так и радиопротекторное действие изученных БПК важны не только теоретически, но и потому, что в том же городе Карпинске экспозиция населения к химическим канцерогенам сочетается с повышенным радоновым фоном.

Как было отмечено в разделе «Введение» данной статьи, репарогенная эффективность «Эйковитола» связана со способностью образующихся внутриклеточно эйкозаноидов стимулировать репликативную активность ДНК. Вместе с тем, антимутагенный эффект обоих комплексов, хотя и более выраженный при добавлении «Эйковитола», но явно проявившийся и при действии базового БПК, может объясняться также рассмотренным выше благоприятным действием этих комплексов на токсикокинетику мутагенов и, в частности, на метаболизм бензо(а)пирена. В пользу такой трактовки говорит то, что именно по этому действию БПК с эйковитолом оказался более эффективным, чем базовый БПК.

**Заключение.** На фоне субхронической интоксикации крыс комбинацией токсичных и мутагенных металлов (свинец-мышьяк-хром-никель-кадмий), фторида и бензо(а)пирена, сорбированного на угле, действие биопрофилактического комплекса (БПК), состоящего из глутамата, пектинового энтеросорбента, поливитаминно-минерального препарата и кальциевой добавки, благоприятно влияет на кинетику канцерогенов и ослабляет их генотоксическое действие, что позволяет прогнозировать эффект профилактики онкологических заболеваний. Дополнительное включение в состав БПК биологически активной добавки «Эйковитол» уси-

ливает как токсикокинетический, так и антимутагенный эффект.

#### Список литературы

1. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И. и др. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург: УрО РАН, 1995. — 325 с.
2. Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. — Екатеринбург: ЕМНЦПиОЗРПП, 1999. — 106 с.
3. Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. // Росс. Хим. Журнал, 2004. — Т. 48. — № 2. — С. 65-71.
4. Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. и др. // Вести Уральской мед. академ. науки, 2005. — № 2. — С. 70-76.
5. Береснева О.Ю., Дегтярёва Т.Д., Кацнельсон Б.А. // Материалы Международного симпозиума: Приоритетные направления противораковой борьбы в России. — Екатеринбург, 2001. — С. 50-52.
6. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В. и др. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение. — Екатеринбург: ЕМНЦ-ПиОЗРПП, 2003. — 276 с.
7. Арутюнян Р.М., Оганесян Г.Г., Нерсисян А.К. // Вестник РАМН, 2001. — № 10. — С. 84-88.
8. Singh P.N., McCoy T.M., Tice R.R. // Exp. Cell Res., 1988. — V. 175. — P. 184-191.
9. Кацнельсон Б.А. / В книге: «Общая токсикология», ред. Б.А.Курляндский и В.А.Филов. — М.: «Медицина», 2002. — С. 497-520
10. IPCS Environmental Health Criteria 202. Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. — Geneva: WHO, 1998. — 883 p.

Материал поступил в редакцию 19.07.06.

**B.A.Katsnelson, O.G.Makeyev, T.D.Degtyaryova, L.I.Privalova, S.A.Denisenko,  
T.V.Slyshkina, N.P.Makarenko, V.A.Bukhantsev, I.Kh.Izmailov, Ye.S.Kulikov**

#### EXPERIMENTAL TESTING OF A SET OF MEANS FOR BIOLOGICAL PROTECTION OF THE ORGANISM FROM CARCINOGENIC EFFECT POSED BY A COMBINATION OF ECOTOXICANTS

*Medical Scientific Center for Health Promotion and Protection of Industrial Workers, Rospotrebnadzor  
Laboratory of Molecular Medical Technologies, Specialized Education and Research Center of the Russian Academy  
of Medical Sciences and the Government of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg*

Experiments were conducted on rats exposed to a subchronic combination of toxic and mutagenic metals, fluoride and benzo(a)pyrene typical for polluted habitats in towns with a high rate of oncologic morbidity. It was shown that when a bioprophylactic complex consisting of glutamate, pectin enterosorbent, polyvitamine and mineral preparation, calcium additive is taken up, the kinetics of carcinogens changes favorably and their genotoxic action weakens which allows to prognosticate efficiency of prophylaxis for oncologic diseases. A complementary effect of the biologically active supplement «Eikovitол» containing polyunsaturated fatty acids enhances both toxicokinetic and antimutagenic effects.

УДК 615. 575. 66924

М.Г. Домшлак<sup>1</sup>, Е.Н. Макарова-Землянская<sup>1\*</sup>, А.Н. Осипов<sup>2</sup>, А.Н. Елаков<sup>2</sup>, Н.Ю. Воробьева<sup>2</sup>

## АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ СУЛЬФАТА НИКЕЛЯ

<sup>1</sup>ГУ Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН,<sup>2</sup>Объединенный эколого-технологический и научно-исследовательский центр по обезвреживанию радиоактивных отходов и охране окружающей среды «Радон», Москва

Предварительное однократное введение сульфата никеля в/ж в недействующей дозе 0,5 мг/кг ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ) на 10-й день беременности и последующее повторное действие в дозах 0,5, 1 и 5 мг/кг ( $\approx 1/20-1/2 \text{ Lim}_{ac}$ ) на половозрелых самцов и самок мышей первого поколения однолокусной линии WR вызывает адаптивный ответ – снижение частоты доминантных летальных мутаций в поздних сперматоцитах и стволовых сперматогониях мышей первого поколения и генных мутаций wu в соматических клетках мышей второго поколения.

**Ключевые слова:** сульфат никеля, адаптивный ответ, однолокусная линия мышей WR, доминантные летальные мутации, генные мутации (w<sup>u</sup>).

**Введение.** На современном уровне развития науки заслуживает внимания определение адаптации, предложенное Wolf C.R. с соавторами [23]. Адаптация к действию химических агентов окружающей среды – фундаментальная часть эволюционных процессов. Большое число генов в процессе эволюции выработало механизм, направленный на детоксикацию потенциально вредных химических агентов. Эти гены могут действовать на различных уровнях клетки; определять циркуляцию химических или токсических веществ в определенных концентрациях, а также норму поглощения и выделения – внутриклеточной детоксикации ферментов таких, как S-трансфераза, цитохром P-450-зависимая монооксигеназа и глутатион S-трансфераза. Эти мультигенные семейства протеинов играют центральную роль в детоксикации химических соединений и лекарств [23].

Частный случай адаптации – адаптивный ответ (АО) – одна из реакций клеток на последовательное воздействие вначале малых, а потом больших доз ионизирующей радиации и/или химических соединений [11]. Иными словами АО – «это формирование повышенной устойчивости клеток к высоким дозам мутагенов при предварительном воздействии малых доз...» [7]. Предположено, что действие в малой дозе переводит клетку в состояние «готовности» к репарации, в основном парных разрывов ДНК [11].

Механизм АО до сих пор недостаточно изучен. АО обусловлен активацией процессов репарации поврежденных ДНК после облучения в адаптирующей дозе, инактивацией свободных радикалов, влиянием облучения на клеточный

цикл, синтезом защитных белков [19, 22]. В процессе формирования АО участвуют белки p53, p38, различные протеинкиназы [18]. Нужно отметить, что ингибиторы этих протеинкиназ подавляют и АО. Отмечено сходство АО и гормезеса [20, 21]. По мнению ряда авторов, после адаптирующего облучения усиливается пролиферация клеток в популяции, чем и объясняется АО у растений [8].

В основном, исследования АО проведены *in vitro* с использованием ионизирующего облучения.

По мнению ряда ученых, в этой проблеме важную роль могут играть тяжелые металлы, индуцирующие повреждения ДНК, не восстанавливаемые клеткой в процессе канонической репарации [7].

Соединения никеля относятся к классу тяжелых металлов, вызывающих генотоксический, мутагенный и канцерогенный эффекты [4, 12, 13, 14, 17].

Результаты исследований, приведенные в литературе, показывают, что дисульфид никеля ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) снижает частоту генных мутаций, индуцированных воздействием безпирена (материал приводится по Е.В.Перминовой и др.) [7]. Защитное действие никеля, определяемое по снижению частоты сестринских хроматидных обменов (СХО), обнаружено и в лимфоцитах человека по отношению к УФ- и рентгеновскому облучению и соединениям хрома (материал приводится по Е.В.Перминовой и др.) [7]. *In vitro* действие сульфата никеля в концентрации  $10^{-14}$  М оказывает на лимфоциты человека незначительную выраженную стимуляцию репаративного синтеза ДНК, индуцированного воздействием этого соединения в высокой концентрации

\* Фрагмент диссертационной работы

$10^{-7}$  М. В то же время, предварительное воздействие сульфата никеля в концентрации  $10^{-7}$  М стимулировало репаративный синтез ДНК, индуцированный действием мутагена — 4-нитрохинолин-1-оксид в концентрации  $10^{-4}$  М. Это объясняется, по мнению авторов, «наличием перекрестного адаптивного ответа» — кросс-адаптации в опытах с сульфатом никеля [7].

В связи с указанным в задачу исследований входило определение АО при предварительном воздействии сульфата никеля на 10-дневных эмбрионов мышей самцов и самок однолокусной линии WR и повторном воздействии на половозрелых животных обоего пола первого поколения ( $F_1$ ). В качестве показателей использовали:

- частоту доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в поздних сперматоцитах и стволовых сперматогониях у половозрелых самцов  $F_1$ ,

- частоту генных мутаций ( $w^y$ ) в соматических клетках мышей второго поколения ( $F_2$ ).

**Материалы и методы исследования.** Работа проведена на мышах самцах и самках однолокусной линии WR (генотип:  $aa + w^y$ ). Эти мыши происходят от скрещивания самок линии 129 (R-c X/129), генотип  $A^vA^w$ ,  $c^{ch}p/c^{ch}p$  и самца  $B_6$ , гетерозиготного по гену  $W^y$ . Ген  $W^y$  — доминантный, обуславливающий «регулярную» белую пятнистость и ослабление уровня пигментации у гетерозигот. Гомозиготы  $W^yW^y$  погибают после рождения от анемии. Мыши WR характеризуется высокой частотой мозаицизма, вызванной мутацией Dominant spotting viable ( $W^y$ ) в W локусе 5-ой хромосомы [2, 5]. Эта мутация вызывает изменение онкогена *c-kit* рецепторной тирозинкиназы. Мутации W локуса — плейотропны и в определенной степени влияют на пигментацию, развитие зародышевых клеток и гематопоез. Ген *c-kit* участвует в процессах пролиферации и дифференциации нервных, тучных и мужских половых клеток. Этот ген расположен и в 4-ой хромосоме человека, что позволяет корректнее экстраполировать экспериментальные данные [24].

В эксперименте использовано 1269 мышей: для определения частоты ДМЛ — 428, генных мутаций ( $w^y$ ) — 841. Животных содержали на стандартном корме.

Частоту ДЛМ в половых клетках мышей WR определяли на стадиях поздних сперматоцитов и стволовых сперматогониев у самцов  $F_1$ . Выбор этих стадий обусловлен тем, что: 1) ранее нами было показано, что поздние сперматоциты — наиболее генетически чувствительная стадия сперматогенеза к воздействию сульфата никеля в диапазоне доз 0,5–5,0 мг/кг [4]; 2) индуцированное увеличение частоты мутаций в ство-

ловых сперматогониях может сохраняться в течение всего репродуктивного периода.

Частоту ДЛМ определяли, согласно методическим рекомендациям [15] на 18 день беременности по постимплантационной гибели эмбрионов: 1. отношение числа погибших эмбрионов к числу мест имплантаций и 2. индуцированной гибели:

$$100\% \times (1 - \text{постимплантационная гибель в опыте} / \text{постимплантационная гибель в контроле}).$$

Этот показатель отсекает «естественный фон» — гибель эмбрионов в контрольной группе, что позволяет анализировать частоту ДЛМ, индуцированную действием именно тестируемого мутагена.

Мышам на 10-й день беременности в желудок однократно вводили сульфат никеля в действующей дозе (ранее установленной по частоте ДЛМ в половых и генных мутациям *c-kit* в соматических клетках) — 0,5 мг/кг ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ) [4]. Затем на подопытных двухмесячных самцов  $F_1$  воздействовали сульфатом никеля в дозах 0,5, 1,0 и 5,0 мг/кг ( $\approx 1/20$ – $1/2 \text{ Lim}_{ac}$ ).

Для регистрации генных мутаций в соматических клетках самкам вводили соль никеля на 10–11 дни беременности, т. к. в этот период развития эмбрионов, содержащих 150 меланоцитов, происходит большая часть мутационных событий [16]. Частоту генных мутаций определяли по числу появления черных пятен у гетерозиготных мышей  $F_1$  и  $F_2$  на 2 и 4 неделях после рождения.

Статистический анализ полученных данных проводили по критерию  $t_{\beta}$ , значения которого удовлетворяет условию  $P = P(|t| \leq t_{\beta})$  для распределения Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Исследование АО по частоте ДМЛ в половых клетках. Как видно из данных табл. 1, предварительное воздействие  $\text{NiSO}_4$  в дозе 0,5 мг/кг ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ) на десятидневные эмбрионы вызвало АО при последующем введении этого вещества в более высоких дозах 0,5–5,0 мг/кг у подопытных половозрелых самцов  $F_1$ : снижение ( $p < 0,001$ ) частоты ДЛМ на стадиях поздних сперматоцитов и стволовых сперматогониев до контрольного уровня. Защитный эффект предварительного воздействия в дозе 0,5 мг/кг проявился в снижении частоты ДЛМ по сравнению с индуцированной при однократном введении сульфата никеля в относительно больших дозах 1,0 и 5,0 мг/кг ( $p < 0,001$ ) в половых клетках на этих же стадиях сперматогенеза.

Исследование АО по частоте генных мутаций *c-kit* в соматических клетках. Предварительное воздействие сульфата никеля в дозе 0,5

Таблица 1

**АО по частоте ДЛМ в поздних сперматоцитах и стволовых сперматогониях  
самцов мышей WR при воздействии NiSO<sub>4</sub>**

Доза, мг/кг		Стадия сперматогенеза	Самцы	Беременные самки	Фертильность, %	Места имплантаций	Живые эмбрионы	Мертвые эмбрионы	Постимплантационная гибель	
предварительное	повторное								% (M±m)	с учетом контроля, % (M±m)
0,5	5,0	Поздние сперматоциты	15	40	88,9	210	202	8	3,4±1,2	-
0,5	1,0		15	46	100	291	271	10	6,9±1,8	2,3±2,1
0,5	0,5		15	35	77,7	250	240	10	4,0±1,2	-
0,5			15	30	66,6	213	197	16	7,5±1,8	2,2±2,1
контроль			15	37	82,2	316	301	15	4,7±1,2	-
0,5	5,0	Стволовые сперматогонии	10*	32	80	283	274	9	3,2±1,0	-
0,5	1,0		12*	39	81,2	319	301	18	5,7±1,3	2,0±1,6
0,5	0,5		14**	31	86,1	242	228	14	5,8±1,5	2,1±1,9
0,5			15**	43	95,5	363	347	10	4,5±1,1	1,0±1,5
контроль			15**	35	77,8	309	297	12	3,9±1,1	-

Примечание: \* – подсадка: 1♂ × 4♀♀, \*\* – подсадка: 1♂ × 3♀♀

мг/кг ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ) на 10-ти дневных эмбрионов вызывало адаптивную реакцию при последующем введении этого вещества в интервале доз 0,5–5,0 мг/кг, половозрелым самкам F<sub>1</sub> на 10-й день беременности – снижение частоты генных мутаций c-kit в пигментных клетках мышей F<sub>2</sub> (см. табл. 2).

Таким образом, предварительное воздействие сульфата никеля в недействующей дозе ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ) на 10-дневные эмбрионы при повторном введении этого вещества в изученном интервале доз вызывает адаптивную реакцию – снижение частоты доминантных летальных и генных мутаций (w<sup>y</sup>) до контрольного уровня.

Защитный эффект предварительного воздействия сульфата никеля в недействующей дозе 0,5 мг/кг (по частоте ДЛМ в мужских половых клетках и генных (w<sup>y</sup>) в соматических клетках мышей F<sub>1</sub>) при последующем введении в изученном ин-

тервале доз обусловлен тем, что первое воздействие вещества приходится на 10-й день внутриутробного развития. Известно, что на этой стадии эмбриогенеза происходит развитие органов, включая нервную систему. «Удар» на этой стадии переводит клетки эмбриона в состояние «готовности» к репарации в случае дальнейших неблагоприятных воздействий.

Полученные данные соответствуют ранее проведенным нами исследованиям АО на молекулярном уровне (метод ДНК-комет). АО изучали в лимфоцитах селезенки половозрелых самцов мышей линии WR. Предварительное введение двухмесячным самцам в дозе 0,5 мг/кг, а затем через 5 дней – в дозах 0,5–5,0 мг/кг показало, что:

- через 24 ч после воздействия АО – снижение однокитевых разрывов ДНК до контрольного уровня наблюдалось только при действии

Таблица 2

**АО по частоте генных мутаций (w<sup>y</sup>) в соматических клетках  
гетерозиготных мышей F<sub>2</sub> воздействия NiSO<sub>4</sub>**

Доза, мг/кг		Число просмотренных гетерозиготных мышей F <sub>2</sub>	Число мозаиков по окраске шерсти	Частота генных мутаций, % (M±m)
Воздействие				
предварительное	повторное			
0,5*		204	58	28,4±3,1
0,5	5,0**	68	18	26,5±5,3
0,5	1,0**	64	15	24,6±5,2
0,5	0,5**	59	15	25,4±5,6
0,5**		53	16	30,2±6,3
Контроль		393	89	22,6±2,1

Примечание: \* – F<sub>1</sub>, \*\* – F<sub>2</sub>

сульфата никеля в относительно малых дозах (0,5 и 1,0 мг/кг). При воздействии в дозе 5,0 мг/кг, напротив, происходило увеличение однонитевых разрывов ДНК в клетках селезенки.

- через 48 ч после предварительного воздействия сульфата никеля в дозе 0,5 мг/кг АО у половозрелых самцов – снижение однонитевых разрывов ДНК до контрольного уровня наступает при последующем введении вещества в изъятном интервале доз.

Таким образом, защитный эффект предварительного воздействия сульфата никеля в относительно малой дозе 0,5 мг/кг ( $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ ), выявленный, как на молекулярном [3], так и на клеточном уровнях, согласуется с данными литературы *in vivo* и *in vitro* [1, 9, 10].

Интересно отметить, что подобные результаты получены при облучении дрозофилы. Так, показано что предварительное воздействие алкилирующих агентов – метил- и этилметансульфонатами (ММС, ЭМС) в относительно низких дозах (0,05–0,1 мМ) на взрослых самцов дрозофилы не влияло или даже усиливало цитотоксический и мутагенный эффекты в половых клетках на всех стадиях сперматогенеза. В то же время, предварительная обработка личинок дрозофил ЭМС вызывала защитный эффект от дальнейшего воздействия алкилятора в высоких дозах – снижало частоту ДМЛ, существенно повышала плодовитость самцов  $F_1$  и  $F_2$ . Заключено, что степень проявления АО зависит от развития дрозофилы, подвергнутой «ударному воздействию». Этот вывод основан на том факте, что у личинок максимальная защита. При воздействии на взрослый организм такая защита практически бы отсутствовала. Сделано предположение, что в данном случае АО обусловлен не репарацией, а другими защитными механизмами [10].

Соответствующие результаты получены и при исследовании радиоактивного адаптивного ответа (РАО), проведенном на трех- и пятисуточных самках *Drosophila melanogaster* по частоте ДЛМ на разных стадиях органогенеза. Самки линии Canton-S предварительно облучали в малой (адаптивной) дозе 0,2 Гр и через 4,5–5 ч в большей дозе 2,2 Гр. Контрольных самок – только в дозе 2,2 Гр. Установлено, что облученные ооциты на стадии 14 – 7 клеток в относительно малой дозе (0,2 Гр) становятся устойчивыми к действию  $\gamma$ -облучения в дозе, вызывающей генетический эффект – 2 Гр. Частота ДЛМ на этой стадии ооцитов достоверно ( $p < 0,001$ ) снижалась по сравнению с контрольным уровнем [1].

В исследовании РАО в лимфоцитах периферической крови, стимулированных ФГА, пяти

здоровых доноров показано, что предварительное облучение в дозе 0,05 Гр и через 5 ч повторное воздействие в дозе 1,0 Гр вызвало защитный эффект у двух доноров: частота двуядерных клеток с микроядрами статистически ниже, чем после однократного облучения в дозе 1,0 Гр. Авторы заключили, что РАО возникает как за счет уменьшения числа поврежденных клеток, так и вследствие увеличения в популяции доли неповрежденных двуядерных клеток при постоянном числе поврежденных клеток [9].

На примере меланина показано, что введение естественных радиопротекторов вызывает защитный эффект. Автор рекомендует создавать и использовать новые естественные радиопротекторы для снижения генетических последствий длительного облучения [6]. Важно проведение подобных работ для защиты от мутагенного действия химических соединений. Это необходимо в первую очередь для защиты лиц, подвергающихся профессиональному воздействию мутагенов в течение длительного времени. Необходимо продолжение исследований АО для окончательного выяснения механизма его действия и разработки новых методологических подходов, защищающих людей от воздействия мутагенов.

**Заключение.** Предварительное воздействие сульфата никеля на уровне  $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$  на 10-дневных эмбрионов мышей WR вызывает адаптивный ответ у мышей  $F_1$  в половых клетках и  $F_2$  в пигментных клетках – снижение частоты ДЛМ и генных мутаций, соответственно, при повторном введении вещества половозрелым мышам в диапазоне доз  $\approx 1/20$ – $1/2 \text{ Lim}_{ac}$ .

#### Список литературы

1. Аксютник Т.В. Адаптационный ответ у самок дрозофилы по тесту доминантные летальные мутации // Электронные публикации. Секция «Генетика и геновая инженерия» <http://bio.psn.ru/conf/kmu2001/gigi/akcutic.shtml>.
2. Бландова З.К., Душкин В.А., Малашенко А.М. и др. // В кн. Лабораторные животные для медико-биологических исследований. – М.: Наука, 1983. – С. 199.
3. Домшляк М.Г., Елаков А.Л., Осипов А.Н. Исследование адаптивного ответа при воздействии на десятидневных эмбрионов половозрелых мышей WR первого поколения // 6-ая Международная конференция «Экология человека и природа». Москва-Плес, 2004. – С. 198.
4. Домшляк М.Г., Елаков А.Л., Осипов А.Н. Генетические эффекты, индуцированные воздействием сульфата никеля, в половых и соматических клетках // Генетика, 2005. – Т. 41. – № 7. – С. 894-901.

5. Малащенко А.М., Суркова Н.И. Новая линия мышей WR — высокочувствительная к цитогенетическому эффекту тию-ТЭФ // *Цитология и генетика*, 1979. — Т. 13. — С. 387-391.
6. Моссэ И.Б., Плотникова С.И., Кострова Л.Н. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ // *Hungarian J. Animal Production*, 1999. — V. 48. — № 1. — P. 145-149.
7. Перминова Е.В., Синельщикова Т.А., Перминова И.Н. и др. Сравнение адаптивного ответа в клетках человека при воздействии  $\gamma$ -радиации и сульфата никеля // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2000. — Т. 40. — С. 173-176.
8. Серебряный А.М., Зоз Н.Н. Радиационный ответ у пшеницы. Фенология и возможный механизм // *Радиоэкология*, 1994. — Т. 41. — № 5. — С. 589-598.
9. Серебряный А.М., Алещенко А.В., Готлиб В.Я. и др. Клеточный состав популяции лимфоцитов и радиационный адаптивный ответ // *Цитология*, 2003. — Т. 45. — № 1. — С. 81-84.
10. Сивина Н.В., Даливеля О.В., Никитченко Н.Р. и др. Влияние малых доз на биологические эффекты алкилирующих агентов в исследованиях на дрозофиле // *Цитология и генетика*, 2003. — Т. 37. — № 1. — С. 48-55.
11. Спитковский Д.М., Кузьмина И.В., Карпунин А.В. Сверхмалые дозы ионизирующей радиации индуцируют в  $G_0$  — лимфоцитах человека смещение прицентромерных локусов интерфазных хромосом // Тез. конференции «Малые дозы ионизирующей радиации». — М., 2004. — С. 136.
12. Andersen O. Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage cell line // *Environ Health Perspect.*, 1983. — V. 47. — P. 239-253.
13. Arrouijal F.Z., Marsin D., Hildebrand H.F. et al. Differences in genotoxic activity of  $\alpha$ - $Ni_3S_2$  on human lymphocytes from nickel-hypersensitized and nickel-unsensitized donors // *Mutagenesis*, 1992. — V. 7 (3). — P. 183-187.
14. Denkhaus E., Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002. — V. 42. — P. 35-56.
15. Ehling U.H., Machemer L., Buselmaier W. et al. Standard protocol for the dominant lethal test on male mice // *Arch. Toxicol.*, 1978. — V. 39. — P. 173-185.
16. Fahrig R. A mammalian spot-test: induction of genetic alterations in pigment cells at mouse embryos with X-rays and chemical mutagens // *Molec. and General Genetics*, 1975. — V. 138. — № 4. — P. 309-314.
17. Saxholm H.J., Reith A., Brogger A. Oncogenic transformation and cell increased sister chromatid exchange in human lymphocytes by nickel subsulfide // *Cancer Res.*, 1981. — V. 41. — P. 4136-4139.
18. Shimizu T., Kato T., Tachibana A. et al. Coordinated regulation of radioadaptive response by protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase // *Exp. Cell. Res.*, 1999. — V. 251. — P. 424-432.
19. Stecca C., Gerber G.B. Adaptive response to DNA-damaging agents — a review of potential mechanisms // *Biochem. Pharmacol.*, 1988. — V. 55. — P. 681-695.
20. Upton A.C. Radiation hormesis: date and interpretation // *Crit. Rev. Toxicol.*, 2002. — V. 31. — P. 681-695.
21. Wang G.J., Cai L. Induction of cell — proliferation hormesis and cell-survival adaptive response in mouse hematopoietic cells by whole-body low-dose radiation // *Toxicol. Sci.*, 2000. — V. 53. — P. 369-376.
22. Wojcic A., Shadley J.D. The current status of the adaptive response to ionizing radiation in mammalian cells // *Human and Ecological Risk Assessment*, 2000. — № 6. — P. 281-300.
23. Wolf CR., Smith G., Broun K. et al. Adaptive responses to environmental chemicals. // *Biophys. J. Symp.*, 1999. — V. 64. — P. 129-130.
24. Yang-Feng T.L., Ulrich A., Franke A. The oncogen c-kit (KIT) is located on man chromosome 4 and mouse chromosome 5 // *Cytogen. and Cell Genet.*, 1987. — V. 46. — P. 723.

Материал поступил в редакцию 12.09.06.

M.G.Domshlak<sup>1</sup>, Ye.N.Makarova-Zemlyanskaya<sup>1</sup>, A.N.Osipov<sup>2</sup>, A.N.Yelakov<sup>2</sup>, N.Yu.Vorobyova<sup>2</sup>

#### ADAPTIVE RESPONSE OF THE ORGANISM TO THE EXPOSURE TO NICKEL SULFATE

<sup>1</sup>Institute of Occupational Health, Russian Academy of Medical Sciences

<sup>2</sup>United Ecological, Technological and Research Center for Neutralization of Radioactive Wastes and Protection of the Environment «Radon», Moscow

A preliminary single intragastric administration of nickel sulphate in a no-effective dose of 0.5 mg/kg (~1/20 Lim<sub>ac</sub>) on the 10th day of the pregnancy and the consecutive administration of doses of 0.5, 1.0 and 5.0 mg/kg (~1/20 to 1/2 Lim<sub>ac</sub>) to the first generation of pubertal males and females of inbred WR mice induce an adaptive response which is a reduction of the rate of dominant lethal mutations in late spermatocytes and stem spermatogonia of mice in the first generation and genic mutation wy in somatic cells of mice in the second generation.

УДК 615.917:[667.274.3:661.8].07

Л.П.Сычева, С.М.Шереметьева, В.В.Юрченко, Е.К.Кривцова,  
В.С.Журков, Е.Н.Головач\*, Е.Е.Полякова, О.О.СиницынаАНАЛИЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОФЛАВИНА АЦЕТАТА  
И ПРОДУКТОВ ЕГО ФОТОДЕСТРУКЦИИ В ПОЛИОРГАННОМ  
МИКРОЯДЕРНОМ ТЕСТЕ НА КРЫСАХ

ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН, Москва

Проведена оценка цитогенетической и цитотоксической активности профлавина ацетата (0,25, 0,05, 0,01 мк/кг) и продуктов его фотодеструкции (0,05, 0,01 мк/кг) в полиорганном микроядерном тесте (костный мозг, эпителиальные клетки мочевого пузыря и толстой кишки) в субхроническом эксперименте на крысах при внутрижелудочном воздействии. Установлено, что профлавина ацетат и продукты его фотодеструкции не обладают цитогенетической активностью в исследованных дозах. Пороговая доза цитотоксического действия необлученного профлавина ацетата – 0,05 мг/кг. После фотодеструкции сенсibilизатор не вызывал цитотоксических эффектов.

**Ключевые слова:** профлавин ацетат, фотосенсibilизатор, фотодеструкция, цитогенетическая и цитотоксическая активность, полиорганный микроядерный тест.

**Введение.** Профлавин (3,6-диаминоакридин), действуя как интеркалирующий агент, индуцирует генные мутации в тесте Эймса на штаммах *S. typhimurium*, регистрирующих мутации типа сдвига рамки считывания генетического кода (ТА 1537, ТА 1538, ТА 97, ТА 98) [3, 5, 8]. В культурах клеток млекопитающих и человека *in vitro* профлавин повышал частоту генных мутаций [2, 7], хромосомных aberrаций [4], сестринских хроматидных обменов [11]. Сходными мутагенными свойствами в тестах на микроорганизмах и культурах клеток млекопитающих обладает профлавин сульфат [1, 6, 11].

Результаты анализа канцерогенной активности профлавина моногидрохлорида в опытах на мышах (200 и 400 мг на кг корма, затравка 104 недели) и крысах (300 и 600 мг на кг корма, затравка 109 недель) экспертами МАИР оценены как неадекватные [8]. В опытах на мышах профлавин при однократном внутривенном введении в дозе 6 мг/кг не повышал уровень aberrаций хромосом и сестринских хроматидных обменов в клетках костного мозга [12]. Авторы рекомендовали провести оценку мутагенной активности профлавина на других клеточных системах млекопитающих.

После облучения видимым светом продукты фотодеструкции профлавина обладают выраженной мутагенной активностью в тест-системах *in vitro* [9, 10]. Отмечено различие механизмов мутагенного действия профлавина и продуктов его фотодеструкции. Если профлавин действовал как интеркалирующий агент, то

после облучения его видимым светом нарушения ДНК были сходны с таковыми для свободнорадикальных продуктов и мутагенный эффект был выявлен на штамме ТА 1535 [9].

В настоящее время рассматривается вопрос использования профлавина ацетата для фотодинамического обеззараживания воды. Приведенные выше данные указывают на необходимость оценки мутагенной активности профлавина и продуктов его фотодеструкции в клетках разных органов млекопитающих. В качестве тест-системы был выбран полиорганный микроядерный тест на крысах, позволяющий изучить цитогенетическую активность вещества в клетках разных органов [15].

Цель работы – оценка цитогенетической активности профлавина ацетата и продуктов его фотодеструкции в полиорганном микроядерном тесте в субхроническом эксперименте на крысах при внутрижелудочном воздействии.

**Материал и методы исследований.** Эксперименты проведены на самцах белых неинбредных крыс с начальной массой 250–300 г. Животных содержали при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и корму. В каждой экспериментальной группе было по 6 особей.

Профлавин ацетат синтезирован в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК».\*\*

Исследовалась цитогенетическая активность самого вещества и продуктов его фотодеструкции. Растворы препарата готовили на питьевой воде «Ваше здоровье», не подвергавшейся хло-

\* Фрагмент диссертационной работы

\*\* Авторы благодарят с.н.с., к.х.н. В.И.Алексееву и с.н.с., к.х.н. Л.Е.Маринину за предоставление профлавина ацетата

рированию и не содержащей ГСС. Для получения продуктов фотодеструкции растворы препарата помещали в термостатированный сосуд объемом 0,5 л и облучали видимым светом с помощью галогеновой лампы. В процессе облучения через раствор непрерывно барбатировали воздух с целью перемешивания и насыщения кислородом. Длительность облучения составила 3 мин. При этом доля распавшегося препарата составила 20%.

Растворы профлавина ацетата до облучения в дозах 0,01, 0,05 и 0,25 мг/кг, и после облучения в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг вводили внутривентрикулярно 5 дней в неделю в течение 30 суток. Препараты клеток костного мозга, эпителиальных клеток толстой кишки и мочевого пузыря готовили в соответствии с методическими рекомендациями [13].

Цитогенетический анализ проводили на зашифрованных препаратах. В препаратах костного мозга подсчитывали число полихроматофильных эритроцитов с микроядрами на 1000 полихроматофильных эритроцитов и долю полихроматофильных эритроцитов на 200 эритроцитов. В препаратах мочевого пузыря учитывали на 1000 эпителиальных клеток число клеток с микроядрами, протрузиями, атипичной формой ядра, перетяжкой ядра и двуядерных клеток. В препаратах толстой кишки учитывали на 1000 эпителиальных клеток число клеток с микроядрами и протрузиями.

Критерии учета аномалий ядра приведены в методических рекомендациях [14]. К показателям цитогенетического эффекта относятся клетки с микроядрами и с протрузиями. Микроядра – небольшие округлые с четким контуром ДНК-содержащие образования в цитоплазме клеток за пределами ядра. Протрузии – шаровидные, нитевидные или иной формы ядерные структуры в цитоплазме, четко ограниченные от ядра и соединяющиеся с ним перемычкой. К цитотоксическим показателям относятся: двуядерные клетки, клетки с перетяжкой ядра (клетки с

бороздкой, перетягивающей ядро), клетки с ядром атипичной формы.

Сравнение долей клеток с нарушениями в опытной группе с контрольной проводили по Манн-Уитни. Для оценки связи доли клеток с нарушениями и дозы красителя использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R).

**Результаты и обсуждение. Костный мозг.** Средняя доля полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в группах животных, получавших необлученный профлавин ацетат (колебания от 1,67 до 2,67‰), и в группах животных, получавших препарат после фотоактивации (колебания от 1,67 до 3,00‰), не отличалась от таковой в контрольной группе 2,16±0,87‰. Не выявлено влияния красителя при всех испытанных дозах и вариантах на долю полихроматофильных эритроцитов от общего числа эритроцитов.

**Толстая кишка.** Результаты анализа представлены в табл. 1. В группах животных, получавших раствор необлученного и облученного профлавина ацетата, средняя доля клеток с микроядрами и с протрузиями не отличалась от таковых в контрольной группе.

**Мочевой пузырь.** Результаты анализа эпителиальных клеток мочевого пузыря крыс представлены в табл. 2. Доля клеток с микроядрами и с протрузиями в мочевом пузыре крыс при действии всех доз необлученного красителя и продуктов его фотодеструкции не отличалась статистически значимо от контроля.

Показано возрастание доли клеток с перетяжкой ядра с увеличением дозы профлавина ацетата без облучения (R = 0,404, df = 22, P = 0,05). Пороговая доза необлученного препарата – 0,25 мг/кг. Средняя доля двуядерных клеток в группах животных, получавших необлученный профлавин ацетат, была в 2 раза выше, чем в контроле. Однако достоверное различие показателя с контролем выявлено для групп животных, получавших препарат в дозах 0,05 и 0,25 мг/

Таблица 1

**Цитогенетические показатели в эпителиальных клетках толстой кишки крыс при действии профлавина ацетата**

Доза препарата, мг/кг	Средняя доля клеток с нарушениями, ‰	
	микроядра	протрузии
Контроль	1,83±0,87	1,33±0,49
<i>Профлавин ацетат</i>		
0,01	1,50±0,81	0,33±0,33
0,05	0,50±0,22	0,50±0,50
0,25	1,67±0,42	0,83±0,48
<i>Профлавин ацетат после облучения видимым светом</i>		
0,01	0,67±0,42	0,83±0,54
0,05	1,33±0,33	1,33±0,67

## Цитогенетические и кариологические показатели в клетках мочевого пузыря крыс при действии профлавина ацетата

Доза профлавина ацетата, мг/кг	Средняя доля клеток с нарушениями, ‰				
	микроядра	протрузии	двухядерные клетки	перетяжка ядра	атипичная форма ядра
Контроль	0,33±0,21	2,50±0,62	17,67±4,36	32,00±6,40	26,17±3,88
<i>Профлавин ацетат</i>					
0,01	0,17±0,17	1,00±0,45	37,17±13,94	46,67±10,65	32,67±7,45
0,05	0,50±0,34	2,17±0,48	34,67±5,12*	53,17±10,95	21,67±6,89
0,25	0,17±0,17	1,00±0,45	36,50±4,45*	58,17±6,95*	13,17±2,77
<i>Профлавин ацетат после облучения видимым светом</i>					
0,01	0,00	0,67±0,33	26,00±10,78	44,50±11,32	23,67±4,40
0,05	0,17±0,17	1,67±0,88	28,33±11,70	29,33±9,02	22,00±8,27

Примечание. \* – значимое различие с контролем по Манн-Уитни,  $p < 0,05$

кг. Из-за большого колебания показателя у животных при дозе препарата 0,01 мг/кг, различие средней доли двухядерных клеток с контролем было не значимым. Не выявлено достоверного возрастания средней доли клеток с атипичной формой ядра с увеличением дозы необлученного препарата.

В группах животных, получавших профлавин ацетат после облучения видимым светом, частоты клеток мочевого пузыря с ядерной перетяжкой, с атипичной формой ядра и двухядерных клеток не отличались от таковых в контрольной группе.

В субхроническом эксперименте при пероральном введении крысам профлавин ацетат без облучения (дозы 0,01, 0,05 и 0,25 мг/кг) и после фотоактивации (дозы 0,01 и 0,05 мг/кг) не индуцировал цитогенетических нарушений в клетках костного мозга, эпителиальных клетках толстой кишки и мочевого пузыря. Максимальная доза красителя была примерно в 1000 раз ниже  $DL_{50}$  для крыс при внутрижелудочном введении. Эти дозы не влияли на долю полихроматофильных эритроцитов в костном мозге.

В то же время не облученный профлавин ацетат в мочевом пузыре повышал частоту клеток с перетяжкой ядра и двухядерных клеток. Эти изменения в клетках оцениваются как показатели цитотоксичности [14]. Пороговая доза профлавина ацетата – 0,05 мг/кг. После фотоактивации профлавин ацетат в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг не влиял на уровень изученных показателей клеток мочевого пузыря крыс.

**Заключение.** Таким образом, в полиорганном микроядерном тесте в субхроническом эксперименте на крысах профлавин ацетат в изученном диапазоне доз не индуцировал цитогенетических нарушений в клетках костного мозга, толстого кишечника и мочевого пузыря. Фотоактивация препарата также не влияла на уровень цитогенетических показателей в клетках этих органов. Наши данные согласуются с результата-

ми работы, в которой показано отсутствие цитогенетической активности профлавина в клетках костного мозга мышей при однократном внутривенном введении в дозе 6 мг/кг [12].

*Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Москвы*

#### Список литературы

1. Brown J.P., Brown R.J. Mutagenesis by 9,10-anthrachinone derivatives and related compounds in *Salmonella typhimurium* // *Mutation Res.*, 1976. – V. 40. – P. 203-224.
2. Clive D., McCuen R., Spector J.F.S. et al. Specific gene mutation in L5178Y cells in culture: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program // *Mutation Res.*, 1983. – V. 115. – P. 225-251.
3. Fukunaga M., Mizuguchi Y., Yielding L.W. The effects of metabolic activation on the mutagenicity of aminoacridines // *Chem. Pharm. Bull.*, 1987. – V. 35. – № 2. – P. 792-797.
4. Ishidate Jr M., Harnois M.C., Sofuni T. A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures // *Mutation Res.*, 1988. – V. 195. – P. 151-213.
5. Kier L.D., Brusick D.J., Auletta A.E. et al. The *Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal assay: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Programme // *Mutation Res.*, 1986. – V. 168. – P. 69-240.
6. Nishi Y., Hasegawa M.M., Taketomi M. et al. Comparison of 6-thioguanine-resistant mutation and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V-79 cells with forty chemical and physical agents // *Cancer Res.*, 1984. – V. 44. – № 8. – P. 3270-3279.
7. Oberly T.J., Michaelis K.C., Rexroat M.A. et al. A comparison of the CHO/HGPRT+ and the L5178Y/TK+/- mutation assays using suspension treatment and soft agar cloning: results for 10 chemicals // *Cell Biol. Toxicol.*, 1993. – V. 9. – № 3. – P. 243-257.
8. Proflavine, proflavine dihydrochloride, proflavine hemisulfate, proflavine monohydrochloride // *IARC Monographs on the evaluation of the carcino-*

genic risk of chemicals to human. Vol. 24. IARC. Lyon, 1980. — P. 195-209.

9. Speck W.T., Rosenkranz H.S. Proflavin: an unusual mutagen // *Mutation Res.*, 1980. — V. 77. — № 1. — P. 37-43.

10. Speit G., Vogel W. The effect on sister-chromatid exchanges of drug and dyes by intercalation and photoreactivation // *Mutation Res.*, 1979. — V. 59. — № 2. — P. 223-229.

11. Tucker J.D., Auletta A.E., Cimino M.S. et al. Sister-chromatid exchange: Second report of the Gene-Tox Programe // *Mutation Res.*, 1993. — V. 297. — № 2. — P. 101-186.

12. Yoshifumi Nakanishi, Schneider E.L. In vivo sister-chromatid exchange: a sensitive measure of DNA damage // *Mutation Res.*, 1979. — V. 60. — № 3. — P. 329-337.

13. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом. Методические рекомендации. — М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды, 2001. — 22 с.

14. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. Методические рекомендации. — М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды, 2005. — 37 с.

15. Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А. Новый подход к диагностике мутагенных и канцерогенных факторов окружающей среды // *Гигиена и санитария*, 2003. — № 6. — С. 87-91.

Материал поступил в редакцию 24.04.06.

L.P.Sychova, S.M.Sheremetyeva, V.V.Yurchenko, Ye.K.Krivtsova,  
V.S.Zhurkov, Ye.N.Golovach, Ye.Ye.Polyakova, O.O.Sinitsina

#### ANALYSIS OF CYTOGENETIC ACTIVITY OF PROFLAVINE ACETATE AND PRODUCTS OF ITS PHOTODECOMPOSITION IN A POLYORGANIC MICRONUCLEAR ASSAY ON RATS

A.N.Sysin Research Institute for Human Ecology and Environmental Health,  
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Cytogenetic and cytotoxic activity of proflavine acetate (0.25, 0.05, 0.01 mk/kg) and products of its photodecomposition (0.05, 0.01 mg/kg) in a polyorganic micronuclear assay (bone marrow, epithelial cells in urinary bladder and large intestine) were assessed in a subchronic experiment on rats at intragastric exposure. It was found out that proflavine acetate and products of its photodecomposition do not have any cytogenetic activity in doses investigated. A cytotoxic activity threshold dose of unirradiated proflavine acetate is 0.05 mg/kg. After photodecomposition the sensitinogen did not induce a cytotoxic effect.

УДК 613.632.4.074

А.В.Биткина, Л.А.Малькова, И.А.Биткин

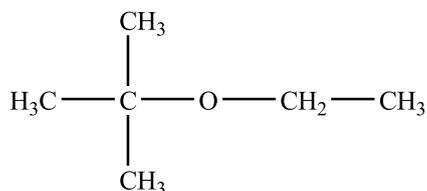
#### ОБОСНОВАНИЕ ПДК ЭТИЛТРЕТИЧНОБУТИЛОВОГО ЭФИРА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Лаборатория промышленной токсикологии, ОАО НИИ «Ярсинтез», Ярославль

Установлено, что этилтретичнобутиловый эфир относится к малоопасным веществам и по параметрам токсичности близок к метилтретичнобутиловому эфиру. Обоснована ПДК этилтретичнобутилового эфира в воздухе рабочей зоны на уровне 300 мг/м<sup>3</sup> (максимальная разовая) и 100 мг/м<sup>3</sup> (среднесменная).

**Ключевые слова:** этилтретичнобутиловый эфир, метилтретичнобутиловый эфир, токсикологическая оценка, ПДК в воздухе рабочей зоны.

**Введение.** Этилтретичнобутиловый эфир (2-этокси-2-метилпропан, ЭТБЭ) относится к классу простых эфиров.



ЭТБЭ широко применяется как высокооктановый компонент автобензинов.

Ближайшим нормированным гомологом ЭТБЭ является метилтретичнобутиловый эфир (2-метил-2-метоксипропан, МТБЭ), ПДК которого для воздуха рабочей зоны — 300/100 мг/м<sup>3</sup>, 4-ый класс опасности. Имеется также ряд нормированных изомеров ЭТБЭ: 1-метокси-2,2-диметилпропан, 2-(1-метилэтокси)пропан и 2-ме-

Таблица 1

Токсикометрические характеристики ЭТБЭ при однократном воздействии

Показатель	Вид животных	Значение
DL <sub>50</sub> в желудок	Крысы	7150 (5148 ÷ 9438) мг/кг
DL <sub>50</sub> в брюшину	Крысы	2320 (1740 ÷ 3062) мг/кг
DL <sub>50</sub> в желудок	Мыши	6710 (4757 ÷ 8723) мг/кг
DL <sub>50</sub> в брюшину	Свинки морские	3400 (2036 ÷ 4013) мг/кг
CL <sub>50</sub> (4 часа)	Крысы	36200 (25340 ÷ 45250) мг/м <sup>3</sup>
CL <sub>50</sub> (2 часа)	Мыши	24950 (16715 ÷ 33682) мг/м <sup>3</sup>

токси-2-метилбутан. ПДК для воздуха рабочей зоны для указанных эфиров – 100 мг/м<sup>3</sup>, 4-ый класс опасности [6].

Данное исследование проводилось с целью изучения токсичности ЭТБЭ в объеме необходимом для обоснования ПДК в воздухе рабочей зоны.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводили с образцом ЭТБЭ, содержащим 98,8% основного вещества (примеси – этанол, МТБЭ, димеры изобутилена). Эмпирическая формула C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O. № CAS 637-92-3. По внешнему виду – это бесцветная прозрачная жидкость с резким эфирным запахом. Молекулярная масса – 102; плотность – 0,7456 г/см<sup>3</sup>; температура кипения при 760 мм рт. ст. – 72,8°C; растворимость в воде при 20°C – 1,2 г на 100 г. Хорошо смешивается с органическими растворителями. В воздухе находится в виде паров.

В экспериментах использовали половозрелых беспородных животных (белых крыс, белых мышей, морских свинок и кроликов), которых содержали на стандартном виварном рационе. Изучение токсичности и характера биологического действия проводили в однократных и повторных экспериментах при ингаляции паров, введении в желудок, в брюшину, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз. Постановку опытов проводили в соответствии с существующими методическими указаниями [1-5].

Результаты экспериментов обрабатывали статистически, используя критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Данные токсико-

метрии при однократном воздействии ЭТБЭ приведены в табл. 1. Картина острого отравления подопытных животных складывалась из симптомов первоначального беспокойства, сменяющегося угнетением, шаткой походкой и в дальнейшем полной адинамией и боковым положением. При воздействии высоких доз и концентраций смерть наступала к концу первых – в начале вторых суток. Состояние выживших животных нормализовалось достаточно быстро и на третьи сутки их поведение не отличалось от поведения контрольных животных.

Порог острого ингаляционного действия установлен на крысах по изменению поведенческих реакции (СПП) и составил 1650 мг/м<sup>3</sup> (табл. 2).

Кумулятивные свойства продукта изучали в подострых опытах с внутрижелудочным введением. В ходе месячного эксперимента животные получили суммарно по 25 г/кг. Все животные остались живы. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 3. Данные, полученные в этом эксперименте, свидетельствуют о слабой кумуляции продукта.

Однократное нанесение ЭТБЭ на кожу морских свинок патологического действия не оказывало. При повторных нанесениях на опытном участке кожи развивались незначительная сухость и шелушение, при этом рост волос в зоне аппликации и толщина кожной складки не изменялись.

По результатам капельных проб продукт при

Таблица 2

Результаты определения СПП у крыс после однократных затравок ЭТБЭ (n = 8)

Концентрация, мг/м <sup>3</sup>	Величина СПП, усл. ед.			
	до опыта	через 15 мин	через 24 ч	через 48 ч
930	5,34±0,51	5,23±0,54	5,51±0,55	5,60±0,56
1270	5,22±0,51	5,48±0,53	5,82±0,61	5,71±0,41
1650	5,37±0,48	6,89±0,54*	6,97±0,35*	5,63±0,38
2800	5,41±0,50	6,94±0,31*	7,12±0,49*	6,85±0,37*
контроль	5,35±0,50	5,41±0,21	5,54±0,55	5,80±0,27

Примечание. здесь и в табл. 3: \* – различие достоверно по сравнению с контролем при p < 0,05

Таблица 3

## Показатели состояния животных в подостром опыте с внутрижелудочным введением ЭТБЭ

Показатель	Опытные животные	Контрольные животные
<i>Масса тела, г</i>		
до опыта	213,61±4,84	231,95±4,68
1-я неделя	235,14±6,02	239,84±7,61
2-я неделя	248,45±7,17	257,12±7,54
3-я неделя	261,11±5,19	270,60±7,63
4-я неделя	259,57±6,58*	282,69±8,02
5-я неделя	262,81±6,62*	285,46±7,24
<i>СПП, усл. ед.</i>		
до опыта	5,04±0,19	4,95±0,25
2-я неделя	4,11±0,21*	4,85±0,17
5-я неделя	4,76±0,18	5,10±0,22
<i>Анализ мочи</i>		
Диурез (мл)	2,54±0,41*	5,09±0,91
Белок (мг/мл)	1,65±0,22	1,37±0,43
Хлориды (мгэкв/л)	76,74±2,65	74,58±2,71
pH	7,57±0,07*	8,13±0,13
<i>Анализ крови</i>		
Гемоглобин (г/л)	151,61±3,32	152,13±1,90
Эритроциты ( $\cdot 10^{12}/л$ )	7,61±0,08	7,65±0,04
Лейкоциты ( $\cdot 10^9/л$ )	8,20±0,83	7,27±0,67

эпикутанном воздействии аллергенного эффекта не проявляет. Кожно-резорбтивное действие по результатам пробирочных проб (по методу А.И.Александрова) не установлено. Местное действие ЭТБЭ на слизистые оболочки глаз кроликов выражено слабо.

**Заключение.** Проведенные эксперименты показали, что исследуемый продукт ЭТБЭ по физико-химическим свойствам, параметрам токсичности и характеру действия очень близок к хорошо изученному ранее и уже нормированному метилтретичнобутиловому эфиру (МТБЭ). Это позволило рекомендовать для ЭТБЭ, по аналогии с МТБЭ, ПДК для воздуха рабочей зоны 300/100 мг/м<sup>3</sup>, агрегатное состояние – пары, 4-ый класс опасности. Данная величина была утверждена в установленном порядке (Доп. № 1 к ГН 2.2.5.1313-03).

Метод определения в воздухе – газохроматографический. Диапазон измеряемых концентраций от 50 до 1000 мг/м<sup>3</sup>.

#### Список литературы

1. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиени-

ческого нормирования. Утв. МЗ СССР 14.04.80, № 2166-80.

2. Методические указания к постановке исследований для обоснования, санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. МЗ СССР 04.04.80, № 2163-80.

3. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснования ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. МЗ СССР 11.08.80, № 2196-80.

4. Оценка воздействия вредных химических веществ на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи (методические указания). Утв. МЗ СССР 01.11.79, № 2102-79.

5. Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны. Методические рекомендации. Утв. МЗ СССР 23.01.80, № 92121-80

6. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.1313-03.

Материал поступил в редакцию 11.07.06.

A.V.Bitkina, L.A.Malkova, I.A.Bitkin

### SUBSTANTIATION OF MAC OF ETHYLTERT-BUTYL ESTER IN WORKPLACE AIR

Laboratory of industrial toxicology, Public Corporation «Yarsynthese», Yaroslavl

It was found out that ethyltert-butyl ester can be referred to no harmful substances and according to its toxicity characteristics is close to methyltert-butyl ester. MAC of ethyltert-butyl ester in workplace air is substantiated at the level of 300 mg/m<sup>3</sup> (maximum single concentration) and 100 mg/m<sup>3</sup> (average-shift concentration).

УДК 616.63-053.2-092

Р.Ю.Храпов

## ОЦЕНКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ МОЧИ КАК СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДИКА ДИАГНОСТИКИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области», Воронеж

Методика оценки неспецифической цитотоксичности мочи является одним из наиболее безопасных, удобных в применении, доступных скрининговых методов донозологической диагностики нарушений здоровья детского населения.

**Ключевые слова:** цитотоксичность, моча, детское население.

Состояние здоровья детского населения российских городов в последние годы вызывает особую тревогу у врачей-педиатров, гигиенистов, педагогов [1]. Одним из путей решения проблемы охраны здоровья подрастающего поколения является создание системы ранней диагностики нарушений здоровья (донозологической диагностики). Наряду с биохимическими, иммунологическими и психофизиологическими методами оценки ранних нарушений здоровья (Г.Г.Ястребов, 1999), в арсенале средств исследователей появилась токсикологическая методика оценки неспецифической цитотоксичности мочи, разрабатываемая Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники ЗАО «БМК-Инвест» [2].

В ранних исследованиях по данному вопросу отмечены попытки установить связь между клиническими проявлениями интоксикации и конкретными токсическими маркерами, которые не увенчались успехом [3].

Моча представляет собой один из наиболее доступных биологических материалов, пригодных для неинвазивной диагностики [4]. Забор этого биоматериала не связан с проникновением во внутреннюю среду организма, не доставляет неприятных ощущений пациенту, позволяет одновременно обследовать большие контингенты, в том числе детей, не требует специальных условий консервирования и транспортировки.

Загрязнители окружающей среды, попадая в организм, подвергаются биотрансформации. Освобождение организма от ксенобиотиков и их метаболитов происходит разными путями, главные из которых – почки и кишечник. В процессе метаболизма происходит преимущественное увеличение полярности, а, следовательно, и водорастворимости метаболитов по сравнению с

исходными соединениями. Растворимые в воде соединения выделяются главным образом через почки [5].

Суть используемой методики заключается в том, что на биологической модели (сперма быка) можно определить суммарную цитотоксичность мочи: чем выше цитотоксичность, тем быстрее теряют подвижность (гибнут) сперматозоиды. Измерение индекса токсичности осуществлялось на анализаторе изображений (токсичности) АТ-04, принцип работы которого основан на автоматическом компьютерном анализе микроскопических видеоизображений суспензии сперматозоидов. Для каждого образца мочи использовали 5 проб (капилляров) контрольного и 5 проб (капилляров) опытного раствора, что позволило повысить точность получаемых данных.

Если 5 капилляров заполнены контрольным раствором (глюкозо-цитратный раствор) и 5 капилляров заполнены испытуемым (опытным) раствором (глюкозо-цитратный раствор плюс моча в соотношении 1:1), то компьютер сначала просчитывает среднее время подвижности ( $t_{cp}$ ) сперматозоидов в каждом капилляре. Затем вычисляет значение среднего арифметического  $t_{cp}$  для контрольной выборки и вычисляет значение среднего арифметического  $t_{cp}$  для опытной выборки. Так как контроль является эталоном по отношению к опыту, то можно принять значение среднего времени подвижности контрольной выборки равным 100%. Составляем пропорцию:

$$t_{cp}^k \text{ ----- } 100\%$$

$$X = \frac{t_{cp}^o}{t_{cp}^k} \times 100\%$$

$$t_{cp}^o \text{ ----- } X\%$$

За меру токсичности исследуемого (испытуемого) раствора принимают величину индекса

токсичности  $I_t$ :

$$I_t = \frac{t_{cp}^o}{t_{cp}^k} \times 100\%$$

где:  $t_{cp}^k$  и  $t_{cp}^o$  – величины, усредненные по пяти, соответственно опытным и контрольным пробам. Индекс токсичности может принимать значение от 0 до 100% и более в случае стимуляции испытуемым раствором жизнедеятельности сперматозоидов. Чем меньше значение  $I_t$ , тем сильнее оказывает испытуемый раствор угнетающее действие на суспензию сперматозоидов. Величина  $I_t$ , значительно превышающая 100%, также показывает на токсическое действие испытуемого раствора на сперму.

#### Список литературы

1. *Онищенко Г.Г., Баранов А.А., Кучма В.Р. Безопасное будущее детей России.* – М.: РИЦ МГИУ, 2004. – 154 с. (Научно-методические основы под-

готовки плана действий в области окружающей среды и здоровья наших детей).

2. *Еськов А.П., Каюмов Р.И., Соколов А.Е. и др. // Клиническая лабораторная диагностика, 2002.* – № 5. – С. 45-47.

3. *Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов.* – СПб.: Морсар АВ, 2003. – С. 167.

4. *Рахманин Ю.А., Мухамбетова Л.Х., Пинигин М.А. Исследование влияния химического загрязнения окружающей среды на состояние здоровья детского населения методами неинвазивной биохимической диагностики // Гигиена и санитария, 2004.* – № 2. – С. 6-9.

5. *Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова.* – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

Материал поступил в редакцию 13.06.06.

R. Yu. Khrapov

### ASSESSMENT OF NON-SPECIFIC CYTOTOXICITY OF URINE AS A MODERN DIAGNOSIS METHODOLOGY FOR EARLY DISORDERS IN CHILDREN'S POPULATION HEALTH

State-owned « Center for Hygiene and Epidemiology of the Voronezh Region », Voronezh

The assessment methodology for non-specific cytotoxicity of urine is one of the safest, most comfortable in use and accessible among screening methods of pre-nosologic diagnosis of disturbances in children's health.



## РЕЦЕНЗИИ

УДК 615.9-053

*«Очерки возрастной токсикологии»: пер. с укр. / Под ред. И.М. Трахтенберга.* – Киев: «Авиценна», 2006. – 316 с.

Коллективная монография (2-е издание на русском языке), освещающая современные проблемы возрастной токсикологии, подготовлена под редакцией и при активном участии академика АМН Украины И.М. Трахтенберга с привлечением около 20 авторов, в основном специалистов в области промышленной токсикологии, из ряда научных учреждений Украины. В монографии представлены экспериментальные и клинические данные о влиянии химических загрязнений производственной и окружающей среды на организм с учетом возрастных реакций человека и лабораторных животных. Подробно рас-

сматриваются влияния ксенобиотиков на различные системы организма: поведенческие реакции, кардиотоксическое и нефротоксическое действие, содержание эссенциальных и токсичных элементов в организме человека и лабораторных животных в норме и при интоксикациях. Одна из глав (очерков) посвящена защитной роли пектиновых препаратов, добавляемых в рацион животных, при ртутной интоксикации, а в другом очерке рассмотрен положительный эффект одного из фитосодержащих средств.

Все материалы интересны и полезны, особенно новые аспекты проблемы возрастной токсикологии:

- закономерности изменения функциональных систем организма разного возраста в зависимости от уровня воздействия ксенобиотиков с учетом специфических и неспецифических реакций;

- влияние токсичных веществ на преждевременное старение и выявленные адаптационно-защитные реакции у лиц старших возрастов (исследования, проведенные в русле традиций киевской школы геронтологии во главе с В.В.Фролькисом);

- важность дифференцирования понятия «чувствительность, реактивность и резистентность» или в соответствии с мнением И.В.Саноцкого: «чувствительность и устойчивость» при оценке возрастных реакций организма при интоксикациях.

Заслуживает внимания очерк «Биохимические аспекты возрастной токсикологии» (автор Л.М.Шафран), в котором рассмотрен фактор времени с общих естественнонаучных и философских тенденций в единстве с понятием «пространство». Этот раздел работы интересен сам по себе и может служить хорошим примером теоретического и практического применения обычно абстрактных суждений философии для анализа биологического времени на разных стадиях онтогенеза. Однако в собственных экспериментальных исследованиях и при изучении состояния здоровья транспортных рабочих разного возраста не использовался фактор времени как количественная мера для оценки возрастной чувствительности к токсичным веществам.

Любопытные результаты об использовании известного уравнения Гомперца для анализа смертности популяции дрозофил представлены в очерке 4 (авторы Т.К.Короленко и Х.К.Мурadian). На протяжении многих лет модель Гомперца использовалась для оценки смертности людей на ранних этапах жизни. Но применение этой модели для интерпретации экспериментов с воздействием свинца на дрозофил показало, что токсичное вещество увеличивает скорость старения и приводит к более ранней смертности подопытной популяции. Следовательно, модель Гомперца может применяться и для решения задач общей токсикологии: выявления веществ, способных оказывать один из редко изучаемых отдаленных эффектов — героэффект.

Наибольшее внимания заслуживает «Заключение» монографии, авторы которого (судя по предисловию) И.М.Трахтенберг и М.Н.Коршун в сжатой форме корректно изложили современное состояние проблемы возрастной токсикологии на основе обобщения материалов монографии, а также собственных и литературных данных. Одно из известных еще со времен Н.В.Лазарева положений осталось неизменным: некоторые вещества более токсичны для молодых,

другие — для старых, а токсичность третьих вообще не зависит от возраста. Общий характер, как подчеркнул И.М.Трахтенберг, имеют реакции организма: в молодом возрасте преобладают неспецифические реакции, во взрослом — специфические. Процессы компенсации в молодом возрасте протекают более интенсивно, чем в пожилом. Повышенная чувствительность лабораторных животных разного возраста во многом зависит от незрелости ферментных систем биотрансформации (детоксикации) веществ, которые начинают функционировать лишь на 3-4 неделях постнатального развития. Незрелость ферментных систем метаболизма ксенобиотиков, в частности, цитохрома Р-450, характерна и для детей раннего возраста. Относительный объем дыхания у молодых больше, чем у взрослых, что способствует и большему поступлению веществ в организм ранних возрастов. В подростковом возрасте отмечается повышенная в 2-3 раза чувствительность к токсичным веществам по сравнению со взрослыми. В пожилом возрасте может сохраняться устойчивая адаптация к факторам среды, но компенсаторные возможности сужаются, и потому возникает повышенная уязвимость к хроническим интоксикациям.

В целом, результаты исследований, представленные в монографии, способствуют развитию теоретических и методических основ возрастной токсикологии, но нельзя не отметить, что остались практически не освещенными методологические и прикладные аспекты этой проблемы в гигиене окружающей среды и в других областях гигиены.

Химический фактор в окружающей среде по сравнению с производственной средой не менее опасен как для здоровья детей на всех этапах их роста и развития, так и для пожилых и старческих контингентов населения. В гигиене окружающей среды неизменно уделялось повышенное внимание к профилактическим аспектам возрастной токсикологии. Так, в гигиене воды в области гигиенического нормирования уже давно были обоснованы ПДК для фтора и стронция с учетом большей уязвимости детей в связи с их избирательным действием на формирующуюся костную систему. Нитраты в воде были нормированы с учетом их патогенетической специфики: трансформацией нитратов в ЖКТ под влиянием кишечной микрофлоры с образованием существенно более токсичного нитрита, особенно при диспепсиях у детей 1-го года жизни. Кстати сказать, этот механизм не был принят во внимание авторами очерка 7 данной моногра-

фии при изучении токсического действия нитрата совместно со свинцом и кадмием. Профилактическая направленность решений в гигиене была реализована при разработке требований к качеству питьевой воды, расфасованной в емкости (Ю.А.Рахманин и соавт., 2002). Нормативы качества воды высшей категории были ужесточены для обеспечения безопасности детей младшего возраста, беременных женщин и лиц пожилого возраста, а также предусмотрена физиологическая полноценность воды по содержанию необходимых макро- и микроэлементов.

В эпидемиологических исследованиях при изучении зависимости «химические загрязнения среды — здоровье населения» при формировании группы риска бесспорный приоритет принадлежит детским контингентам.

В области гигиены питания активно разрабатываются требования к безвредности продуктов питания для детей. У украинских ученых есть полезный опыт ограничения (запрещения) использования пестицидов в стране и результаты исследований проф. Б.М.Штабского (г. Львов) по гигиеническому нормированию токсичных веществ в продуктах детского питания. Извест-

ны также интересные методические разработки московских гигиенистов по оценке безопасности игрушек и детской одежды.

Все вышеперечисленные примеры показывают, что в различных областях гигиены активно используются токсикологические методы для решения главной задачи: обеспечения безопасности условий жизни детского населения. Эти разработки составляют единое целое с исследованиями в медицине труда по совершенствованию теоретических, методических и прикладных аспектов возрастной токсикологии. Поэтому, в заключение выскажем следующее пожелание: в третьем издании монографии «Очерки возрастной токсикологии» следовало бы объединить результаты исследований в разных областях гигиены по данной проблеме с привлечением ученых из России.

*Член-корреспондент РАМН*

**Г.Н.Красовский**

*Академик РАМН*

**Ю.А.Рахманин**

**XXVIII  
MENDELEEV CONGRESS  
ON GENERAL AND APPLIED  
CHEMISTRY**

**23–28 September 2007  
Moscow, Russia**

*Organizing Committee of XXVIII Mendeleev Congress*

A.N.Frumkin, Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry  
RAS, Leninsky prospect 31, bldg. 4, Moscow 119991, Russia

*Tel.:* +7 495 955 44 08, *fax:* +7 495 952 20 71

*e-mail:* mendeleev\_cong18@mail.ru

*Web-site:* www.chemend.ru



# БЮЛЛЕТЕНЬ

## Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

### НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547.751/752

М.В.Бидевкина<sup>1</sup>, М.И.Голубева<sup>2</sup>, Т.М.Орлова<sup>2</sup>,  
Н.Г.Иванов<sup>1</sup>, Г.И.Рожнов<sup>2</sup>, З.И.Жолдакова<sup>3</sup>,  
И.А.Бобринева<sup>2</sup>, Э.А.Федорова<sup>2</sup>, О.В.Липочкина<sup>2</sup>,  
Л.И.Крымова<sup>2</sup>, Е.А.Тулская<sup>3</sup>

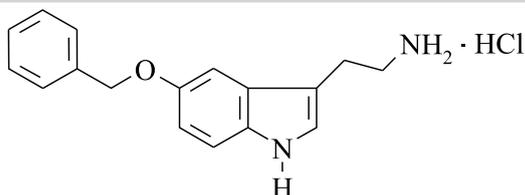
<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

<sup>2</sup>ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности

биологически активных веществ»

<sup>3</sup>ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

#### 5-(ФЕНИЛМЕТОКСИ)-1Н-ИНДОЛ-3-ЭТАНАМИН МОНОГИДРОХЛОРИД (5-бензилокситриптамина гидрохлорид)



CAS № 52055-23-9. М.м. 302,76.

$C_{17}H_{18}N_2O \cdot HCl = C_{17}H_{19}ClN_2O$ . Кристаллический порошок желтоватого цвета.  $T_{пл}$  252–253°C. Нерастворим в хлороформе, плохо растворим в воде, горячем спирте. Содержание основного вещества – 90%.

Промежуточный продукт в производстве серотонина адипината, может проявлять антиацетилхолинэстеразную активность.

5-Бензилокситриптамина гидрохлорид оказывает влияние на органолептические свойства воды – окраску и мутность. Лимитирующим показателем является окраска, пороговая концентрация ( $PK_{орг}$ ) составила 5 мг/л.

Установлено стимулирующее действие 5-бензилокситриптамина гидрохлорида на процессы биохимического потребления кислорода (БПК). В качестве пороговой концентрации по влиянию на процессы БПК ( $PK_{сан}$ ) принята величина 2 мг/л.

$DL_{50}$  (в/ж, мг/кг) для мышей самок – 3701,

для мышей самцов – 2558, для крыс самцов – 2707 (умеренно опасное, 3-й класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76).  $DL_{50}$  (в/б, мг/кг, мыши) – 284 (малотоксичное, 4-й класс токсичности по классификации К.К.Сидорова).

Клиническая картина отравления характеризовалась вялостью, малоподвижностью, учащением дыхания, тремором мышц тела, отказом от пищи. Гибель животных наступала на 2–4 сутки после воздействия.

Вещество оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и умеренное раздражающее действие на кожу; способность к резорбции через неповрежденные кожные покровы не выявлена.

При изучении кумулятивных свойств (мыши, метод Lim et al.)  $C_{sum}$  составил 3,79, что позволяет отнести 5-бензилокситриптамина гидрохлорид к веществам со средней степенью кумулятивной активности.

Изучали воздействие вещества при повторном (5 раз в неделю в течение 4-х недель) внутрижелудочном введении крысам-самкам в дозах 5, 0,5 и 0,05 мг/кг. У животных измеряли массу тела, оценивали функциональное состояние нервной системы, печени и почек.

Пороговая доза в подостром эксперименте установлена на уровне 0,5 мг/кг по влиянию на функциональное состояние нервной системы (СПП) и почек (содержание в моче хлоридов, СКМ). Указанную дозу использовали для расчета максимально недействующей дозы и максимально недействующей концентрации (МНК), которые составили соответственно 0,02 мг/кг и 0,4 мг/л.

Исследование острого ингаляционного воздействия 5-бензилокситриптамина гидрохлорида проводили на белых крысах-самках при действии аэрозоля вещества в концентрациях  $6,85 \pm 1,18$  и  $44,8 \pm 12,1$  мг/м<sup>3</sup>.

Через 30 мин после окончания затравки у животных регистрировали ректальную температуру, СПП, частоту дыхания, поведенческие реакции. На следующий день после ингаляции опре-

деляли форменные элементы периферической крови, концентрацию гемоглобина крови, содержание гемоглобина в одном эритроците, цветовой показатель, длительность кровотечения.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводили на 2-е сутки после ингаляционного воздействия. Изучали показатели функционального состояния печени (содержание глюкозы, холестерина, общего белка, активность ферментов в сыворотке крови) и почек (уровень мочевины, натрия, калия, кальция в сыворотке крови; уровень натрия, калия, кальция и мочевины в моче; рассчитывали суточное выведение этих компонентов с мочой; определяли величину спонтанного суточного диуреза после водной нагрузки), оценивали процессы, связанные с обменом гистамина по его содержанию в ткани легких.

При воздействии вещества в концентрации 44,76 мг/м<sup>3</sup> отмечено стойкое повышение горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс, в периферической крови у этих животных отмечено снижение содержания гемоглобина в одном эритроците и длительности кровотечения.

В сыворотке крови зарегистрировано повышение содержания глюкозы. В моче наблюдалось повышение концентрации белка, мочевины и калия на фоне снижения суточного диуреза. Отмечено увеличение выведения мочевины и повышение ее клиренса.

После воздействия аэрозоля 5-бензилокситриптамина гидрохлорида в концентрации 6,85 мг/м<sup>3</sup> выявлено стойкое повышение горизонтальной двигательной активности крыс. В сыворотке крови зарегистрировано повышение содержания глюкозы, в моче — повышение концентрации белка, калия и мочевины, а также ее суточного выведения и клиренса.

Выявлено снижение уровня гистамина в ткани легких крыс обеих групп, которое при ингаляции вещества в концентрациях на уровне 44,8 и 6,85 мг/м<sup>3</sup> составило соответственно 5,33±0,09 нм/г (p < 0,001) и 6,43±0,11 нм/г (p < 0,05), контроль 6,91±0,17 нм/г.

Lim<sub>ac</sub> (крысы, ингаляция, 4 часа) установлен на уровне 6,85 мг/м<sup>3</sup> по влиянию на функцию нервной системы, почек и уровню гистамина в ткани легких.

В качестве ОБУВ аэрозоля 5-бензилокситриптамина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны утверждена величина 0,1 мг/м<sup>3</sup> с пометкой «+» (требуется специальная защита кожи и глаз) (доп. 1 ГН 2.2.5.1828-03 к Перечню ОБУВ ГН 2.2.5.1314-03). Метод определения в воздухе — спектрофотометрический с длиной волны 277 нм. Нижний предел измерения 0,05 мг/м<sup>3</sup>.

Для атмосферного воздуха населенных мест утвержден ОБУВ 0,005 мг/м<sup>3</sup> (доп. 1 ГН 2.1.6.1764-03 к ГН 2.1.6.1339-03).

На основании установленных в опытах пороговых концентраций (ПКорг, ПКсан и МНК) в качестве ОДУ 5-бензилокситриптамина гидрохлорида в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендована величина 0,4 мг/л по санитарно-токсикологическому показателю вредности, класс опасности 2.

Материал поступил в редакцию 11.12.06.

#### УДК 582.282.123.2

Н.И.Шейна<sup>2</sup>, Э.Г.Скрябина<sup>1</sup>, Е.В.Буданова<sup>2</sup>,  
В.В.Колесникова<sup>1</sup>, Е.В.Голобородько<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>РГМУ; <sup>2</sup>ММА им. И.М.Сеченова, Москва

#### Микроорганизм *Penicillium canescens* PIPh33

Штамм мицелиального гриба *Penicillium canescens* РИР133 является продуцентом пектинлиазы и фитазы. Получен из штамма *Penicillium canescens* ВКПМ F-178 путем селекции. Депонирован во Всероссийской коллекции микроорганизмов ИБФМ им. Г.К.Скрябина РАН под номером ВКМ F-3867D.

Растет на агаризованных средах (среда Чапека с дрожжевым автолизатом, сусло-агар, Мальц-агар, глюкозо-картофельный агар) при t 25–28°C в течение 5–7 суток, pH 5,0–6,0. При t 5 и 37°C роста колоний не наблюдается. На среде Чапека с дрожжевым автолизатом и сусло-агара колонии достигают максимального диаметра 5–6 см. Колонии радиально складчатые, средней плотности, ростовая зона плотная. Мицелий белый, конидиальная зона голубовато-серебристая, конидиогенез обильный. Обратная сторона палевая, буроватая, со временем темно-коричневая.

При микроскопическом исследовании конидиеносцы двухъярусные, терминальные, фуркатные, шероховатые, длиной 150 мкм, шириной 3–4 мкм. Метулы шероховатые, размером 10–18 × 2,5–3,5 мкм, фиалиды ампулиформные, размером 7–8 × 2–3 мкм, конидии чаще округлые, гладкие, размером 2,2–3,0 × 2,0–3,0 мкм.

В процессе экспериментальных исследований были изучены возможные патогенные свойства штамма, влияние мицелиального гриба на интегральные показатели состояния организма экспериментальных животных и микрофлору кишечника, иммунотоксические свойства и возможность диссеминации его во внутренние органы с целью установления лимитирующего критерия вредного действия (ЛКВД) и обоснования

вания ПДК<sub>р.з.</sub> и ПДК<sub>а.в.</sub>.

Показано, что при однократном внутрибрюшинном введении высоких доз микроорганизм не проявляет вирулентных свойств ( $DV_{50} > 5 \cdot 10^{10}$  кл/жив.).

«Пороговая» доза микроорганизма в наших экспериментах составила  $5 \cdot 10^9$  клеток/жив. при однократном внутрибрюшинном введении штамма, что свидетельствует о низкой способности штамма к инвазивности из брюшной полости в кровяное русло и не превышает допустимых значений, представленных в нормативных документах. В соответствии с методическими рекомендациями «пороговая» доза для непатогенных штаммов должна составлять более  $10^7$  кл/жив.

Токсигенные свойства штамма не были выявлены при введении чистого центрифугата и его 2-х кратных разведений. Таким образом, токсигенность штамма-продуцента отсутствует (в соответствии с нормативными документами токсигенность для непатогенных микроорганизмов должна быть равна 0).

Результаты исследования способности к диссеминации изучаемого штамма показали, что *P. canescens PhP133* обладает способностью к кратковременному персистированию в организме теплокровных животных в течение 5 дней при однократном внутрибрюшинном введении микроорганизма в дозах  $5 \cdot 10^{10}$  и  $5 \cdot 10^9$  кл/жив., но не способен к диссеминации в крови и внутренних органах.

В целом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод об отсутствии патогенных свойств изучаемого штамма-продуцента.

Повторное воздействие штамма в двух концентрациях ( $2 \cdot 10^3$  и  $2 \cdot 10^4$  кл/м<sup>3</sup>) в течение 1 месяца не приводило к изменению интегральных показателей состояния организма экспериментальных животных, которое оценивалось нами по динамике массы тела в течение эксперимента и в восстановительном периоде (через 2 недели), а также по величине коэффициентов массы внутренних органов.

В результате проведенных исследований по изучению иммунотоксических свойств микроорганизма установлено, что коэффициенты массы иммунокомпетентных органов (тимус и селезенка) экспериментальных животных не отличались от таковых у животных контрольной группы.

При воздействии большей концентрации микроорганизма обнаружено снижение относительного количества Т-лимфоцитов при повышенном содержании В-лимфоцитов. Снижение количества Т-лимфоцитов и увеличение В-лим-

фоцитов в периферической крови подопытных животных можно расценивать как результат влияния штамма на процессы миграции иммунокомпетентных клеток. Выявленное изменение баланса основных популяций Т- и В-лимфоцитов в сторону увеличения В-лимфоцитов может служить источником большей продукции антител, ответственных за формирование аллергической реакции немедленного типа (ГНТ).

При оценке способности формировать аллергическую реакцию немедленного типа использована реакция прямой дегрануляции тучных клеток. Положительная тучноклеточная реакция немедленного типа на крысах была показана с высокой степенью статистической достоверности при воздействии большей концентрации штамма-продуцента. Положительная реакция тучных клеток отмечена у 62% животных при воздействии большей концентрации.

Оценка сенсибилизирующей активности в эксперименте на мышах позволила выявить формирование у животных повышенной чувствительности замедленного типа, обусловленной Т-эффикторами, при воздействии большей концентрации микромицета. Положительная реакция отмечена у 40% животных при воздействии большей концентрации.

В то же время в периферической крови подопытных животных при воздействии большей концентрации микромицета выявлено статистически значимое увеличение содержания В-лимфоцитов, снижение Т-лимфоцитов, а также увеличение эозинофилов.

Не обнаружено образования специфических антимикробных антител (агглютининов) в сыворотке подопытных животных обеих групп.

Иммунотормозящая активность *P. canescens PhP133* была оценена также по гуморальному ответу на эритроциты барана. В экспериментах на крысах ответ на эритроциты барана, оцениваемый по титрам гуморальных антител-агглютининов, был аналогичен таковому в контрольной группе животных как по средним значениям, так и вариабельности показателя внутри группы.

Бактериологические исследования микрофлоры кишечника показали, что на фоне хронического воздействия *P. canescens PhP133* не происходило значимого изменения (дисбаланса) микробиоценоза кишечника крыс. Штамм не оказывает ощутимого влияния на показатели анаэробной составляющей (бифидобактерии, лактобациллы) микробиоценоза кишечника. Штамм-продуцент не оказывает ощутимого влияния на показатели анаэробной составляющей (бифидобактерии, лактобациллы) микробиоценоза кишечника. Отмечается более высо-

кая высеваемость слабоферментирующих эшерихий, энтерококков и энтеробактерий у подопытных животных. Коэффициент массы слепой кишки не различался у крыс контрольной и подопытных групп.

В восстановительном периоде микрофлора кишечника крыс, подвергшихся воздействию микроорганизма в обеих концентрациях, по качественным и количественным показателям не отличается от таковых контрольных животных.

Штамм-продуцент при хроническом воздействии в обеих концентрациях не обладает способностью к диссеминации в кровь и внутренние органы (легкие, печень, почки, селезенка) экспериментальных животных ни через 1 месяц введения микроорганизма, ни через 2 недели восстановительного периода.

На основании полученных данных рекомендованы для утверждения ПДК<sub>р.з.</sub> *P. canescens PhP133* на уровне  $2 \cdot 10^3$  кл/м<sup>3</sup> и ПДК<sub>а.в.</sub> *P. canescens PnP133* на уровне  $2 \cdot 10^2$  кл/м<sup>3</sup>, с пометкой «Аллерген» в обоих случаях.

Разработан количественный микробиологический метод контроля содержания штамма в воздухе рабочей зоны и атмосфере населенных мест, основанный на аспирации спор мицелиального гриба из воздуха на поверхность агаризованной среды и подсчета выросших колоний по типичным культурально-морфологическим и физиолого-биохимическим признакам.

Материал поступил в редакцию 20.12.06.

УДК 574.6: 574.64

С.А.Остроумов

МГУ им. М.В.Ломоносова, биологический факультет

**ФТОРТИТАНАТ КАЛИЯ**  
(воздействие на фильтрацию воды мидиями *Mytilus galloprovincialis*)

$K_2TiF_6$ . М.м. 240,067. Potassium fluorotitanate, potassium hexafluorotitanate – соль белого цвета, кристаллы без запаха, растворимые в воде. Используется в металлургии (сплавы с участием алюминия, титана, бора; процессинг алюминия и др.), в стоматологии (компонент материала Orthoprint – alginate for dental impression material).

Цель работы – охарактеризовать воздействие фтортитаната калия на фильтрационную активность морских моллюсков, мидий *Mytilus galloprovincialis*. Использовали методику [1].

В начале опыта в сосуды 1 и 2 с морской водой (по 500 мл в каждом сосуде) помещали моллюсков *Mytilus galloprovincialis*, выращенных на коллекторах в бухте Мартынова (Черное море,

Севастополь). В каждый сосуд помещали по 8 моллюсков. Обе выборки были подобраны так, чтобы моллюски соответствовали друг другу по весу и размеру [1].

Общий вес (сырой вес с раковинами) моллюсков в сосуде № 1 составлял 103,1 г, в сосуде № 2 – 109,4 г. Длина раковин моллюсков в сосуде № 1 составляла 46–50 мм, в сосуде № 2 – 46–51 мм.

В сосуд (опытный вариант, сосуд № 2) вносили соль  $K_2TiF_6$  в виде 50 мл раствора в морской воде. После добавки соли ее конечная концентрация в сосуде составила 89,3 мг/л. В контрольный сосуд (№ 1) вносили равный объем морской воды. После добавления раствора соли в сосуде № 2 объем воды составил 550 мл, в сосуде № 1 (контроль) объем воды также составлял 550 мл. Температура воды при проведении опыта 21°C.

Через 10 мин после добавления раствора соли в оба сосуда вносили по 10 мл суспензии клеток *Saccharomyces cerevisiae* и начинали измерения оптической плотности. Длительность инкубации отсчитывали с момента внесения в сосуды суспензии клеток *S. cerevisiae*.

Оптическую плотность (OD) измеряли при 660 нм, длина оптического пути 10 мм. Результаты представлены в табл.

В конце опыта визуальное наблюдение показало, что створки моллюсков в сосуде с солью титана не были полностью сомкнуты. Снижение оптической плотности в этом сосуде доказывает, что фильтрация воды в присутствии соли титана продолжалась, хотя шла с меньшей скоростью, чем в контроле.

Таблица

**Воздействие  $K_2TiF_6$  на изменение фильтрационной активности *Mytilus galloprovincialis*** (ВЭИ – воздействие на эффективность изъятия взвеси из воды [6])

Время от начала инкубации, мин	OD 660		ВЭИ, (В/А) 100%
	сосуд № 1 (контроль)	сосуд № 2 с $K_2TiF_6$ (опыт)	
1	0,211		131,75
2		0,278	
6	0,108		277,78
7		0,246	
11	0,049		430,61
12		0,211	
16	0,031		583,87
17		0,181	
21	0,019		736,84
22		0,140	
26	0,016		512,50
27		0,082	

Степень ингибирования фильтрационной активности количественно оценивали с помощью предложенного нами ранее показателя ВЭИ (воздействие на эффективность изъятия взвеси) [6]. Максимальное значение ВЭИ в опыте превышало 730%.

Результаты дополняют ранее полученные автором данные об ингибировании фильтрации воды моллюсками при воздействии  $\text{CdSO}_4$  [2],  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  [3],  $\text{CuSO}_4$  [4],  $\text{HgSO}_4$  [5]

Автор благодарит В.Д.Федорова за советы, Г.Е.Шульмана, А.А.Солдатову и других сотрудников Института биологии южных морей за помощь. Часть работы поддержана грантом РФФИ по проекту 06-04-90824Мол\_а.

#### Список литературы

1. **Остроумов С.А.** Методика биотестирования: Методика оценки потенциальной опасности химических веществ по их способности снижать фильтрационную активность гидробионтов (на примере двусторчатых моллюсков) // *Ecological*

*Studies, Hazards, Solutions*, 2001. — Т. 5. — С. 137-138.

2. **Остроумов С.А.** Сульфат кадмия: действие на мидий // *Токсикологический вестник*, 2004. — № 6. — С. 36-37.

3. **Остроумов С.А.** Биологический механизм самоочищения в природных водоемах и водотоках: теория и практика // *Успехи совр. Биологии*, 2004. — Т. 124. — № 5. — С. 429-442.

4. **Остроумов С.А.** О воздействии ПАВ на фильтрационную активность морских моллюсков в связи с вопросами самоочищения воды // *Экологическая химия*, 2005. — Т. 14. — Вып. 3. — С. 181-192.

5. **Остроумов С.А.** Воздействие Hg на организм животных // *Ecol. Studies, Hazards, Solutions*, 2006. — Т. 11. — С. 106-113.

6. **Остроумов С.А.** Биологические эффекты при воздействии поверхностно-активных веществ на организмы. — М.: МАКС-Пресс, 2001. — 334 с.

Материал поступил в редакцию 19.01.07.

## НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

**Безопасность жизнедеятельности: Учебник для вузов / Под общ. ред. С.В.Белова.** — 7-е изд., стереотип. — М.: Высш. шк., 2007. — 616 с. 3000 экз.

**Безопасность жизнедеятельности: Шпаргалка.** — М.: РИОР, 2007. — 127 с. 3000 экз.

**Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды: Гигиенические нормативы. Дополнение № 4.** — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 8 с. 1000 экз.

**Камышников В.С.** Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: Справ. пособие. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 313 с. 3000 экз.

**Кишкун А.А.** Руководство по лабораторным методам диагностики. — М.: ГЭОТАР-Медиа, АС-МОК, 2007. — 800 с. 15000 экз.

**Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы. Дополнение № 2.** — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 7 с. 500 экз.

**Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы. Дополнение № 2.** — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 8 с. 500 экз.

**Профессиональные болезни. Полный справочник / О.В.Ананьева и др.** — М.: Эксмо, 2006. — 608 с. 5000 экз.

**СЕЛЕКОР. Биологическое действие.** Под ред. И.В.Саночко. — М.: MAGERIC, 2006. — 208 с. 3000 экз.

**WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 233: Transgenic Animal Mutagenicity Assays.** WHO, Geneva, 2006.

**WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 234: Elemental Speciation in Human Health Risk Assessment.** WHO, Geneva, 2006.

**WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 235: Dermal Absorption.** WHO, Geneva, 2006.

**WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 236: Principles and Methods for Assessing Autoimmunity Associated with Exposure to Chemicals.** WHO, Geneva, 2006.

**WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 237 Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals.** WHO, Geneva, 2006.

**66th JECFA-Evaluation of certain veterinary drug residues in food.** WHO-TRS 939. WHO, Geneva, 2006.

**66th JECFA-Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food.** WHO-FAS 57. WHO, Geneva, 2006.

*С этими документами можно ознакомиться на английском языке на сайте [www.who.int/ipcs/en](http://www.who.int/ipcs/en)*

**European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Joint Assessment of Commodity Chemicals (JACC) № 50: 1.1.1.2-tetrafluoroethane(HFC-134a) (CAS № 811-97-2) (Second Edition).** ECETOC, Brussels, 2006.

**European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Joint Assessment of Commodity Chemicals (JACC) № 51: Synthetic Amor-**

phous Silica (CAS № 7631-86-9). ECETOC, Brussels, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Joint Assessment of Commodity Chemicals (JACC) № 52: Trifluoroethane (HFC-143a) (CAS № 420-46-2). ECETOC, Brussels, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Technical Report № 99: Toxicological Modes of Action: Relevance for Human Risk Assessment. ECETOC, Brussels, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Technical Report № 100: Contribution to the Methodology for the Development of Acute Exposure Threshold Levels in Case of Accidental Chemical Release. ECETOC, Brussels, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Technical Report № 101: Guidance for Setting Occupational Exposure

Limits: Emphasis on Data-Poor Substances. ECETOC, Brussels, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Monograph 35: Biomarkers and Molecular Epidemiology. (Published as a special section of Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, by Elsevier, 2006).

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Monograph 36: Environmental Genotoxins in Children and Adults. (Published as a special section of Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, by Elsevier, 2006).

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

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

## НОВЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

На основании Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650) с изменениями на 09.05.2005 и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 (Собрание законодательства Российской Федерации, 31.07.2000, № 31, ст. 3295) с изменениями, которые внесены постановлением Правительства Российской Федерации от 15.09.2005 № 569 (Собрание законодательства Российской Федерации, 26.09.2005, № 31, ст. 3953) Главный государственный санитарный врач Российской Федерации постановлением № 17 от 19.07.06 ввел в действие с 15.08.06 гигиенические нормативы ГН 1.2.1987-06 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды» в качестве дополнения № 4 к ГН 1.2.1323-03.

Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 29.08.06, регистрационный № 8177.

### УТВЕРЖДАЮ

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

Г.Г.Онищенко  
10 июля 2006 г.

Дата введения: 15 августа 2006 г.

1.2. Гигиена, токсикология, санитария

## ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ СОДЕРЖАНИЯ ПЕСТИЦИДОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Дополнение № 4 к ГН 1.2.1323-03

Гигиенические нормативы

ГН 1.2.1987-06

№№ п/п	Наименование действующего вещества	ДСД (мг/кг массы тела человека)	ПДК/ОДК в почве (мг/кг)	ПДК/ОДУ в воде водоемов (мг/дм <sup>3</sup> )	ПДК/ОБУВ в воздухе рабочей зоны при применении (мг/м <sup>3</sup> )	ПДК/ОБУВ в воздухе атмосферы при применении (мг/м <sup>3</sup> )	МДУ в продукции (мг/кг)	Торговое название препарата
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Абамектин		/0,01			/0,00004	Плодовые семечковые, томаты, перец, баклажаны – 0,003, виноград – 0,003*	Вертимек, КЭ (18 г/л)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Адьювант Амиго, КС (смесь неионогенных ПАВ постоянного состава)			/0,1 (орг.)	/5,0			Амиго, КС (285 г/л)
3	Альфа-циперметрин		/0,02					Ротозаз, Альфа Ципи и Фаскорд, КЭ (100 г/л)
4	Дикват (дибромид)						Картофель – 0,05	Реглон Супер, ВР (150 г/л)
5	Изоксафлютол		/0,1	0,02/ (общ.)	/1,0	/0,001		Мерлин, ВДГ (750 г/кг)
6	Имидаклоприд						Кукуруза зерно – 0,1*, свекла столовая сахарная и кормовая – 0,5*, подсолнечник (семена) – 0,4*, подсолнечник (масло) – 0,2*, капуста – 0,1*	Искра Золотая, ВРК (200 г/л)
7	Карбоксин						Картофель – 0,2*	Витавакс 200 ФФ, ВСК (200+200 г/л)
8	Кломазон						Кукуруза зерно – 0,1*	Клоцет, КЭ (720 г/л + 60 г/л)
9	Метальдегид	0,02	/1,0	0,001/ (общ.)				Мета, Г (60 г/кг)
10	Метсульфурон-метил						Лен масличный (семена и масло) – 0,05*	Аккурат, ВДГ (600 г/кг)
11	Никосульфурон		/0,2		/1,0	/0,02	Кукуруза (зерно) – 2*, кукуруза (масло) – 1*	Милагро, КС (400 г/л)
12	Пендиметалин					/0,008	Подсолнечник (семена, масло) – 0,1, лук-репка – 0,05*	Кобра, КЭ (330 г/л) Стринг, КЭ (330 г/л)
13	Перметрин						Капуста – 0,05*	Искра, СП и Искра, ТАБ (21 цитперметрина г/кг + 9 г/кг перметрина)
14	Сульфометурон-метил	0,03*	/0,02	0,1/ (общ.)	/1,0	/0,04		Аккорд, ВДГ (750 г/л)
15	Тиаклоприд						Яблоки – нд	Калипсо, КС (480 г/л)
16	Тирам						Картофель – нд	Витавакс 200 ФФ ВСК (200 + 200 г/л)
17	Толилфлуанид						Земляника – 1,0	Эупарен мульты, ВДГ (500 г/кг)
18	Тралкоксидим					/0,001		Грасп, КС (250 г/л)
19	Фенамидон					/0,01		Сектин Феномен, ВДГ (100 г/кг фенамидон + 500 г/кг манкоцеб)
20	Флуазинам					/0,001		Ширлан, СК (500 г/кг)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	Хлорпрофам					/0,001	Очищенный картофель для изготовления чипсов – 3,0	Спад-Ник 50, Р (500 г/л)
22	Хлорсульфурон				5,0/			Кортес, СП (750 г/кг)

\* В графе 2 указаны только те вещества, по которым осуществляется контроль. Если вещество (в графе 2) является одним из компонентов смесового препарата, то после его торгового названия (в графе 9) в скобках указывается порядковый номер другого компонента (в случае контроля по обоим компонентам). До косой черты указаны ПДК, после черты – ОДК (для почвы), ОДУ (для воды) или ОБУВ (для воздуха). ВДСД и ВМДУ помечены звездочкой. В графе 5 указаны ПДК/ОДУ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2002, № 1 (ч.1), ст. 1; 2003, № 2, ст.167; № 27 (ч. 1), ст. 2700; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 19, ст. 1752; 2006, № 1, ст. 10) и постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 «Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295, 2005, № 39, ст. 3953) Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г.Г.Онищенко постановлением от 05.03.07 № 10 утвердил и вместо ГН 2.1.6.1762-03 ввел в действие с 01.05.07 гигиенические нормативы «Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.6.2178-07».

Указанные нормативы зарегистрированы Минюстом России 05.04.07 № 9256.

#### УТВЕРЖДЕНО

Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г.Онищенко от 06 марта 2007 г. № 10

#### 2.2.6. Биологические факторы окружающей среды

### ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК) МИКРООРГАНИЗМОВ-ПРОДУЦЕНТОВ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ КОМПОНЕНТОВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

#### Гигиенические нормативы ГН 2.2.6.2178-07

#### I. Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов и компонентов бактериальных препаратов в воздухе рабочей зоны

№ № п/п	Наименование микроорганизма-продуцента	Назначение	ПДК, кл/м <sup>3</sup>	Класс опасности	Особенности действия на организм
1	2	3	4	5	6
1	<i>Alcaligenes denitrificans</i> , шт. С-32	продуцент нитриказы	4000	3	А
2	<i>Acetobacter methylicum</i> , шт. ВСБ-924	продуцент меприна	10000	4	
3	<i>Acinetobacter oleovarum s.paraffinicum</i> , шт. ВСБ-773а	продуцент БВК	300	3	А
4	<i>Acinetobacter oleovarum s.paraffinicum</i> , шт. ВСБ-567, 568, 712	продуценты БВК	500	3	А
5	<i>Acremonium chrysogenum</i>	продуцент протеазы С	5000	3	А
6	<i>Actinomyces roseolus</i> , шт. Z-219	продуцент линкомицина	1000	3	А
7	<i>Arthrobacter sp.</i> , шт. ОС-1	продуцент препарата Дик-ройл	3000	3	

1	2	3	4	5	6
8	<i>Arthrobacter terregens</i> , шт. ВСБ-570	продуцент БВК	3000	3	А
9	<i>Aspergillus awamori</i> , шт. 120/177	продуцент глюкоамилазы	2000	3	А
10	<i>Aspergillus awamori Nakazawa</i> , шт. ВУД Т-2 1000-У	продуцент глюкоамилазы	2000	3	А
11	<i>Aspergillus fumigatus</i> , шт. 4238	продуцент фумагилина	1000	3	А
12	<i>Aspergillus terreus</i>	продуцент итаконовой кислоты	300	3	
13	<i>Aspergillus terreus</i> , шт. 44-62	продуцент ловастатиона	300	3	А
14	<i>Aspergillus niger</i> , шт. R-3	продуцент лимонной кислоты	1000	3	А
15	<i>Azotobacter vinelandii Lipman</i> , шт. ФЧ-1	продуцент экзополисахаридов (продукта БП-92)	5000	3	А
16	<i>Bacillus brevis</i>	продуцент грамицидина С	2000	3	
17	<i>Bacillus licheniformis</i> , шт. 60	продуцент комплекса термостабильных амилолитических и протеолитических ферментов	50000	4	А
18	<i>Bacillus licheniformis</i> , шт. 1001	продуцент бацитрацина	50000	4	А
19	<i>Bacillus megaterium</i> , шт. ВМ-11	продуцент нейтральной металлопротеиназы	1000	3	
20	<i>Bacillus polymyxa</i>	продуцент полимиксина М	2000	3	А
21	<i>Bacillus sphearicus</i>	компонент инсектицидного препарата	50000	4	А
22	<i>Bacillus subtilis</i>	продуцент аминокислот	1000	3	
23	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. Биореактор-1 БКПМ 2160	продуцент рибофлавина	5000	3	А
24	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. В-40	основа средства защиты растений	20000	4	
25	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 65	продуцент нейтральной протеиназы и амилазы	40000	4	А
26	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 72	продуцент щелочной протеазы	50000	4	
27	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 103	продуцент нейтральной протеазы	50000	4	
28	<i>Bacillus thuringiensis</i>	основа средства защиты растений	20000	4	
29	<i>Bacillus bifidum</i>	компонент препарата Энтерацид	50000	4	А
30	<i>Blakeslea trispora</i> (+) и (-) 8А	продуцент β-каротина	10000	4	А
31	<i>Brevibacterium sp.</i> , шт. Е-531, шт. 90-Е-531-1	продуцент аминокислот	10000	4	А
32	<i>Brevibacterium flavum</i> , шт. рS-76, шт. 10-86, шт. ВНИИ генетика 758	продуцент аминокислот	10000	4	
33	<i>Candida ethanolica</i> , шт. ВСБ-814	продуцент кормового белка	100	3	А
34	<i>Candida lipolitica</i> , шт. 367-3	компонент препарата Деваройл	200	3	
35	<i>Candida maltosa</i> , шт. ВСБ-542, 542в, 640, 777, 779	продуцент кормового белка	500	3	
36	<i>Candida maltosa</i> , шт. ВСБ-569, 778, 899, 900, 907, 930	продуцент кормового белка	1000	3	
37	<i>Candida rugosa</i> , шт. ВСБ-925, 928	продуцент кормового белка	300	3	
38	<i>Candida scotti</i>	продуцент кормового белка	1000	3	

1	2	3	4	5	6
39	<i>Candida scotti</i> , шт. ВГИ-81/1	продуцент кормового белка	1000	3	
40	<i>Candida septicum</i> , шт. AR-217	продуцент кормового белка	200	3	А
41	<i>Candida tropicalis</i> , шт. ВСБ-830	продуцент кормового белка	300	3	А
42	<i>Candida tropicalis</i> , шт. ВСБ-637	продуцент кормового белка	500	3	А
43	<i>Candida tropicalis</i> , шт. Арх.2/8	продуцент кормового белка	1000	3	
44	<i>Candida tropicalis</i> , шт. Y-456	продуцент ксилита	300	3	А
45	<i>Candida valida</i> , шт. EL-1Ф-Б	продуцент биомассы из этанола	1000	3	
46	<i>Candida utilis</i> , шт. ВСБ-651	продуцент эприна	1000	3	А
47	<i>Corynebacterium (Brevibacterium) ammoniagenes</i> , шт. AS 72-26	продуцент инозин-5-монофосфата	50000	4	
48	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	продуцент аминокислот	1000	3	
49	<i>Corynebacterium glutamicum</i> , шт. 3144	продуцент глутаминовой кислоты	10000	4	
50	<i>Corynebacterium glutamicum</i> , шт. ВНИИгенетика Н-43А	продуцент гистидина	10000	4	А
51	<i>Endomycopsis fibuligera</i> , шт. ВСБ-12	продуцент кормового белка	400	3	А
52	<i>Entomophthora</i> , шт. «Е.ИНМИ»	продуцент биополиена	5000	3	А
53	<i>Escherichia coli</i>	продуцент треонина	1000	3	
54	<i>Escherichia coli</i> , шт. А-858	продуцент биокатализатора	5000	3	
55	<i>Fusidium coccineum</i> , шт. 108	продуцент фузидиевой кислоты	5000	3	А
56	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , шт. 1-К	компонент пропионида и энтерицида	50000	4	А
57	<i>Lactobacillus casei</i> , шт. 5-1/8	компонент препарата для производства мясных продуктов	50000	4	
58	<i>Lactobacillus plantarum</i> , шт. 435	компонент препарата для производства мясных продуктов	50000	4	
59	<i>Micrococcus varians</i> , шт. 80	компонент препарата для производства мясных продуктов	50000	4	
60	<i>Micromonospora atratavivosa sp. nov.</i> 1573 шт. 184R	продуцент сизомицина и сизовета	2000	3	А
61	<i>Mycobacterium sp.</i> , шт. В-3805	продуцент андростандиона из $\beta$ -ситостерина	20000	4	А
62	<i>Nocardia mediterranei</i>	продуцент рифамицина В	2000	3	
63	<i>Penicillium canescens</i>	продуцент $\beta$ -галактозидазы	2000	3	
64	<i>Penicillium canescens</i> , шт. F-832	продуцент ксиланазы	2000	3	А
65	<i>Penicillium chrysogenum</i> , шт. 9741 беж	продуцент бензилпенициллина	5000	3	А

1	2	3	4	5	6
66	<i>Penicillium funiculosum</i> , шт. F-149	продуцент декстраназы	2000	3	А
67	<i>Penicillium funiculosum</i> , шт. ВКМ F 3668D	продуцент комплекса карбогидраз	2000	3	А
68	<i>Pichia membranifaciens</i> , шт. ВКМ-У-934	продуцент цитохрома С	2000	3	А
69	<i>Propionibacterium aches</i> , шт. F3	компонент пропиацида	50000	4	А
70	<i>Pseudomonas caryophyllii</i> , шт. КМ 92–102/1	утилизатор стирола	5000	3	А
71	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , шт. К-36	продуцент салициловой кислоты	2000	3	А
72	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , шт. В-6844	препарат для очистки от нефтяных загрязнений	5000	3	А
73	<i>Pseudomonas fluorescens (denitrificans)</i> , шт. В99	продуцент витамина В12	2000	3	
74	<i>Pseudomonas stutzeri</i> , шт. 367-1	компонент препарата Деваройл	300	3	
75	<i>Rhodococcus corallinus</i>	компонент биоочистки паро-газовых выбросов табачной промышленности	50000	4	
76	<i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. КД	компонент для биоочистки нефтяных загрязнений	50000	4	
77	<i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-2, шт. 367-6, шт. S-1379	компонент препарата Деваройл продуцент биоПАВ	50000	4	
78	<i>Rhodococcus maris</i> , шт. 367-5	компонент препарата Деваройл	50000	4	
79	<i>Rhodococcus rhodochrous</i> , шт. М-8, шт. М-33	продуцент нитрилгидратазы, компонент препарата для получения амидов из нитритов	50000	4	
80	<i>Serratia marcescens</i> , шт. ВКМ-851	компонент препарата для оценки защитной эффективности СИЗ	20000	4	
81	<i>Streptococcus faecium</i>	компонент препарата Энтерацид	50000	4	А
82	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. 019 (8)	продуцент хлортетрациклина	5000	3	А
83	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. 777	продуцент биовита и хлортетрациклина	5000	3	А
84	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. STR-2255	продуцент тетрациклина	5000	3	
85	<i>Streptomyces avermitilis</i> , шт. ВНИИСХМ-54 и шт. 3NN	продуцент авермектина	5000	3	
86	<i>Streptomyces bambergensis</i> , шт. 712 ATCC 13879	продуцент флавомицина	30000	4	
87	<i>Streptomyces cinnamonensis</i> , шт. НИЦБ-109	продуцент монензина	3000	3	
88	<i>Streptomyces cremeus sub. sp. tobramycini</i>	продуцент тобрамицина и апрамицина	2000	3	А
89	<i>Streptomyces erythreus</i> , шт. 85–1	продуцент эритромицина	3000	3	А
90	<i>Streptomyces fradiae</i> , шт. БС-1	продуцент тилозина	2000	3	А
91	<i>Streptomyces griseus</i>	продуцент стрептомицина	5000	3	
92	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	продуцент канамицина	5000	3	А
93	<i>Streptomyces rimosus</i> , шт. 1–43	продуцент окситетрациклина	3000	3	А

1	2	3	4	5	6
94	<i>Streptovercillium olivoreticulum</i> , шт. ЛС-1631	продуцент аминоксилы	3000	3	
95	<i>Tolypocladium inflatum</i> , шт. 1069	продуцент циклоспорино А	2000	3	
96	<i>Tolypocladium penicilloides</i> , шт. 2151	продуцент Д-фунгина	2000	3	
97	<i>Trichoderma longibrachiatum</i> , шт. TW-1	продуцент β-глюканазы	5000	3	А
98	<i>Trichoderma reesei</i> , шт. 18.2-КК	продуцент целлюлозы Г 20Х	5000	3	
99	<i>Trichoderma viride</i> , шт. 44-11-62/3	продуцент комплекса целлюлолитических ферментов	2000	3	

II. Предельно допустимые концентрации (ПДК)  
бактериальных препаратов в воздухе рабочей зоны

№№ п/п	Наименование бактериального препарата	Назначение	ПДК, кл/м <sup>3</sup>	Класс опасности	Особенности действия на организм
1	2	3	4	5	6
1	Ампеломидин (на основе <i>Ampelomyces quisqualis</i> )	биологическое средство защиты растений бибиби паро-газовых выбросов	10000	4	
2	Байкал (на основе <i>Lactobacillus casei</i> , шт. 21–30%, <i>Streptococcus lactis</i> , шт. 47–30%, <i>Phodopseudomonas palustris</i> – 30%, <i>Saccharomyces cerevisial</i> , шт. 22–10%)	биодобавка к кормам, регулятор микробиоценоза почвы, очистка канализационных сточных вод	20000 по <i>Lactobacillus casei</i> , шт. 21	4	
3	Биоэнергия (на основе <i>Rizobium sp.</i> , <i>Corynebacterium foscians</i> , <i>Azotobacterium agila</i> , <i>Bacterium megatherium phosphatiens</i> , <i>Azotobacterium chroocoeum</i> ), содержание микроорганизмов до 45%	регулятор роста растений	50000 по сумме микроорганизмов	4	
4	Битоксибациллин (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. thuringiensis</i> )	инсектицидный препарат	50000	4	А
5	Вермикул (на основе <i>Penicillium vermiculatum</i> )	фунгицидный препарат	5000	3	
6	Дендробациллин (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. dendrolimus</i> )	инсектицидный препарат	50000	4	А
7	Деваройл (на основе <i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-2; <i>Rhodococcus maris</i> , шт. 367-5; <i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-6; <i>Rseudomonas stutzeri</i> , шт. 367-1; <i>Candida lipolitica</i> , шт. 367-3); содержание каждого штамма – 20%	препарат для очистки природных экосистем	1000 по сумме микроорганизмов	3	
8	Казахсил (на основе <i>Streptococcus laclis diastaticus</i> )	препарат для силосования кормов	10000	4	
9	Колорадо (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. tenebrionis</i> , шт. ВНИИ генетика 16-816)	инсектицидный препарат	5000	3	
10	Консорциум мезофильных бактерий (метанобразующие 30%, ацетогенные неспорообразующие метилотрофы 60%, клостридии 4%, сульфатредуцирующие 6%)	продуцент кормового витамина В12	10000 по сумме микроорганизмов	4	А
11	Лепидоцид (на основе <i>Bacillus thuringiensis</i> )	средство защиты растений	50000	4	А



№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
5	2,4-Диаминобензолсульфонат натрия $C_6H_7N_2NaO_3S$	3177-22-8	m-Фенилендиамин-4-сульфонокислоты натриевая соль; 2,4-диаминобензолсульфоновой кислоты моносодовая соль; 1,3-фенилендиамин-4-сульфонокислота натриевая соль	ВТ 001993	29.05.07
6	2-Амино-4-нитрофенол $C_6H_6N_2O_3$	99-57-0	2-Гидрокси-5-нитроанилин; 1-гидрокси-2-амино-4-нитробензол; 3-амино-4-гидрокси-5-нитрофенол; 1-амино-2-гидрокси-5-нитробензол; p-нитро-о-аминофенол; 4-нитро-2-аминофенол	ВТ 002000	01.06.07
7	Продукт взаимодействия димера жирных $C_{18}$ (ненасыщенных)кислот с N-[2-(4,5-дигидро-2-алкилнорталлового масла-1H-имидазол-1-ил)этил]амида кислот таллового масла	68911-13-7	Входит в состав продуктов VERSATHIN, VERSACOAT, VERSACOAT IC	ВТ 002013	21.06.07
8	1-(2-Гидроксиэтил)-2-норкоо-алкил(производное)-1H-имидазол-4,5-диметилдипропеноатфосфат натрия	95913-20-5	Входит в состав продукта VERSA SWA	ВТ 002014	21.06.07
9	Ди(2-этилгексил)гидрофосфат $C_{16}H_{35}O_4P$	298-07-7	Диизооктилфосфат; бис(2-этилгексилфосфат)-2-этил-1-гексанолгидрогенфосфат; ди(2-этилгексил)фосфат; ди(2-этилгексил)ортофосфорная кислота; входит в состав Экстрагент-57	ВТ 002621	12.05.07
10	Диэтилбис[(1-оксооктил)окси]-станнат $C_{20}H_{40}O_4Sn$	2641-56-7	Диэтилдикаприлат олова; диэтилдикооктаноат олова; диэтилстанцилдикаприлат; диэтилбис(октаноилокси)станнат; диэтилоловодикаприлат; Катализатор 230-15	ВТ 002624	31.05.07
11	1,1,1,2,2-Пентафтор-2-иодэтан $C_2F_5I$	354-64-3	1-Иод-1,1,2,2,2-пентафторэтан; пентафтор-1-иодэтан; пентафториодэтан; иодпентафторэтан; пентафторэтилоид; R 11511	ВТ 002625	02.06.07
12	N,N-Диметил-N-этил-1-гексадеканамибийбромид $C_{20}H_{44}BrN$	124-03-8	N-Этил-N,N-диметил-1-гексадеканамибийбромид; цетилдиметилэтиламмоний бромид; этилгексадецилдиметиламмоний бромид; гексадецилдиметилэтиламмоний бромид	ВТ 002626	08.06.07
13	N,N,N-Триметил-1-додеканамибийхлорид $C_{15}H_{34}ClN$	112-00-5	Лаурилтриметиламмоний хлорид; триметиллауриламмоний хлорид; додецилтриметиламмоний хлорид	ВТ 002627	08.06.07
14	N,N,N-Триметил-1-тетрадеканамибийбромид $C_{17}H_{38}BrN$	1119-97-7	Миристилтриметиламмоний бромид; тетрадецилтриметиламмоний бромид	ВТ 002628	08.06.07
15	1,1,2,2-Тетрафтор-1-метоксиэтан $C_3H_4F_4O$	425-88-7	(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)метан; тетрафторэтилметилловый эфир	ВТ 002629	08.06.07
16	Канифоли малеаты	8050-28-0	Продукт взаимодействия канифоли и малеинового ангидрида; канифоль, модифицированная малеиновым ангидридом; входит в состав продукта NOVATEC F	ВТ 002631	15.06.07

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
17	(Этилендинитрило)тетраацетат дикалия дигидрат $C_{10}H_{14}N_2K_2O_8 \cdot 2H_2O$	25102-12-9	N,N'-1,2-Этандиилбис(N-карбоксиметил)глицина дикалий дигидрат; этилендиаминтетрауксусной кислоты дикалиевая соль дигидрат; входит в состав продуктов IDFREE C209, IDFREE NT	BT 002632	15.06.07
18	Дициклогексилпероксидкарбонат $C_{14}H_{22}O_6$	1561-49-5	Дициклогексильный эфир пероксидкарбоновой кислоты; дициклогексилпероксидкарбонат; дициклогексильный эфир надугольной кислоты	BT 002633	17.06.07
19	2-Этилгексилхлорформиат $C_9H_{17}ClO_2$	24468-13-1	2-Этилгексильный эфир хлормуравьиной кислоты; 2-этилгексильный эфир хлоркарболовой кислоты; хлорангидрид изооктилового эфира муравьиной кислоты; изооктилхлорформиат; 2-этилгексилхлорформиат	BT 002634	21.06.07
20	Продукт реакции кокосового масла с диэтаноламином	8051-30-7	Диэтаноламид кокосового масла; входит в состав продукта SAFE-SURF OE	BT 002635	22.06.07
21	Терпены и терпеноиды апельсинового масла	68647-72-3	Входит в состав продукта SAFE-SOLV OE	BT 002636	22.06.07
22	2-Метоксиметилэтоксипропанол $C_7H_{16}O_3$	34590-94-8	1,4-Диметил-3,6-диокса-1-гептанол; 1-(2-метокси-1-метилэтокси)-2-пропанол; 1-(2-метоксиизопропокси)-2-пропанол; метиловый эфир дипропиленгликоля; входит в состав продуктов EC9163A, SAFE-SURF OE	BT 002638	24.06.07
23	1,3,5-(2H,4H,6H)-Триэтанол-1,3,5-триазин $C_9H_{21}N_3O_3$	4719-04-4	Гексагидро-1,3,5-трис-(2-гидроксиэтил)-симм.триазин; S-триазин-1,3,5-(2H,4H,6H)-триэтанол; Вальсид Л, ИК-Биоцид, BIOCIDЕ; входит в состав продуктов C185, ID-CIDE L, SAFE-CIDE	BT 002639	24.06.07
24	Диалкил $C_{1-5}$ -дисульфид $C_{1-5}H_{3-11}S_2$		Низкомолекулярные диалкилдисульфиды	BT 002642	29.06.07
25	(1-Гидроксиэтилиден)бисфосфонат динатрия $C_2H_6Na_2O_7P_2$	7414-83-7	Этанол-1,1-дифосфонат динатрия; (1-гидроксиэтилен)бисфосфонат динатрия; (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислоты динатриевая соль; (1-гидроксиэтилиден)бисфосфонат динатрия; входит в состав продукта Ламинарный буфер MUDPUSH* XL D149	BT 002643	29.06.07
26	Полимер диэтилацетата и этилпентандиала $[[C_6H_{10}O_2]_m[C_9H_{14}O_3]_n]_x$	110532-37-1	Сополимер винилацетата и винилглутарала; входит в состав продуктов C-FLAC D300, GASBLOK LT D500	BT 002644	29.06.07
27	Цезий нитрат $CsNO_3$	7789-18-6	Цезий азотнокислый; цезий нитрат (1:1)	AT 002645	29.06.07
28	Цезий хлорид $CsCl$	7647-17-8	Цезий хлористый; цезий хлорид	AT 002646	29.06.07
29	Трифтор(трифторметил)оксиран $C_3F_6O$	428-59-1	Гексафтор-1,2-эпоксипропан; 1,2-эпоксигексафторпропан; гексафторпропиленоксид; перфторметилоксиран; окись гексафторпропилена (мономер-06)	BT 002648	30.06.07

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ  
(печатается с продолжением, сообщение № 75\*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	$\alpha$ -Бутил- $\gamma$ -проп-2-еноксиполи(оксиметил-1,2-этандинил)поли(окси-1,2-этандинил) $C_7H_{14}O(C_3H_6O)_m(C_2H_4O)_n$		Бутилаллиловый эфир полиоксиалкиленгликоля; бутилаллиловый эфир статистического сополимера окиси этилена и окиси пропилена; Полиэфир 2701; Лапрол 2701	77.99.26.8.У. 925.2.07 ВТ 002867	12.02.07	временно до 17.01.10
2	Полимер 1,2,3-пропантриола с хлорметилоксираном $[(C_3H_8O_3)_m(C_3H_5ClO)_n]_x$	25038-04-4	Полимер глицерина с эпихлоргидрином; Оксилин-6; Эпон (Epon) 812	77.99.26.8.У. 848.2.07 ВТ 002853	05.02.07	временно до 28.11.09
3	4,4'-[1,3-Фениленбис(азо)]бис-1,3-бензолдиамин $C_{18}H_{18}N_8$	1052-38-6	4,4'-(1,3-Фениленбис(азо))-бис(1,3-бензолдиамин); Сольвент коричневый 41; Solvent brown 41; C.I.21000:1	77.99.26.8.У. 1456.3.07 ВТ 002865	06.03.07	временно до 20.12.09
4	Фракция головная этилового спирта		Фракция головная этилового спирта	77.99.26.8.У. 1387.3.07 ВТ 002868	06.03.07	постоянно

\* Начало в № 4 за 1994 г.



**Планируемые международные мероприятия  
в июне-декабре 2007 г.**

<b>4-9 июня,</b> Киев, Украина	<b>VIII Международная научно-практическая конференция: Актуальные проблемы токсикологии. Безопасность жизнедеятельности человека.</b> <b>VIII International Scientific and Practical Conference – Actual Problems of Human Environment.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.medved.kiev.ua">www.medved.kiev.ua</a>
<b>10-15 июня,</b> остров Скиатос, Греция	<b>11-ое заседание Международной нейротоксикологической ассоциации.</b> <b>11th International Neurotoxicology Association Meeting-INA 11.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/Aca/ConfHome.cfm?confid-250">www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/Aca/ConfHome.cfm?confid-250</a>
<b>24-28 июня,</b> остров Скиатос, Греция	<b>Первая международная конференция по регулированию окружающей среды, промышленному производству, планированию и экономике.</b> <b>First Conference on Environmental Management, Engineering, Planning and Economics.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.cemepe.prd.uth.gr">www.cemepe.prd.uth.gr</a>
<b>15-17 августа,</b> Стокгольм, Швеция	<b>Конференция по управлению химическими рисками: наука, политика и средства массовой информации.</b> <b>Conference: Regulating chemical risks: science, politics and the media.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.sh.se">www.sh.se</a>
<b>15-19 июля,</b> Монреаль, Канада	<b>11-ый Международный конгресс по токсикологии.</b> <b>11th International Congress of Toxicology (ICT XI).</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.ict2007.org">www.ict2007.org</a>
<b>21-22 июля,</b> Кампала, Уганда	<b>Семинар по природным и техногенным опасностям и катастрофам в Африке.</b> <b>Workshop on Natural and Human-induced Hazards and Disasters in Africa.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.iutox.org/meetings">www.iutox.org/meetings</a>

<b>6-7 октября,</b> Бангалор Карнатака, Индия	<b>27-ая ежегодная конференция токсикологического общества Индии.</b> <b>XXVII Annual Conference of Society of Toxicology, India (STOX).</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.iutox.org/meetings">www.iutox.org/meetings</a>
<b>7-19 октября,</b> Амстердам, Нидерланды	<b>44-ый Конгресс европейских обществ по токсикологии.</b> <b>44th Congress of the European Societies of Toxicology.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.eurotox2007.org">www.eurotox2007.org</a>
<b>25-29 ноября,</b> Бангкок, Таиланд	<b>6-ой Международный научный конгресс им. Принцессы Чулаборн.</b> <b>6th Princess Chulabhorn International Science Congress.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.iutox.org/meetings">www.iutox.org/meetings</a>
<b>4-7 декабря,</b> Гавана, Куба	<b>4-ый Международный конгресс Кубинского общества по токсикологии.</b> <b>IV International Congress of the Cuban Society of Toxicology.</b>
	Для справок. Web site: <a href="http://www.iutox.org/meetings">www.iutox.org/meetings</a>

**С января по май 2007 г. включительно состоялись следующие международные мероприятия по токсикологии и экологии, с научной программой и результатами которых можно ознакомиться на соответствующих указанных сайтах**

**3-е заседание Комитета по рассмотрению химических веществ Роттердамской конвенции.**

*20-23 марта, Рим, Италия.*

Web site: [www.pic.int](http://www.pic.int)

**Ежегодное заседание токсикологического общества США 2007 г.**

*25-29 марта, Шарлотта, Северная Каролина, США*

Web site: [www.toxicology.org](http://www.toxicology.org)

**Открытый форум CASCADE<sup>1</sup> 2007 по проблеме «REACH<sup>2</sup> в действии».**

*18 апреля, Хельсинки*

Web site: [www.cascadenet.org](http://www.cascadenet.org)

**3-е заседание Конференции сторон Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям.**

*30 апреля-4 мая, Дакар, Сенегал*

Web site: [www.pops.int/documents/meetings](http://www.pops.int/documents/meetings)

**9-ый конгресс Иранского токсикологического общества.**

*15-17 мая, Шираз, Иран*

Web site: [www.irantox.org](http://www.irantox.org)

**5-ая Международная конференция по мутагенам в окружающей среде и их значению для людей.**

*20-24 мая, Анкара, Турция*

Web site: <http://environmutagen2007.org>

**Итальянское токсикологическое общество – Международный симпозиум по токсинам водорослей.**

*27-29 мая, Триест, Италия*

Web site: [www.sitox.org](http://www.sitox.org)

<sup>1</sup> CASCADE – европейская сеть, объединяющая исследовательские учреждения 9-ти европейских стран и занимающаяся изучением, повышением квалификации и обменом информацией по химическим веществам, которые могут отрицательно сказываться на гормональной системе человека.

<sup>2</sup> REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) – европейская система допуска химических веществ в обращение, входящая в действие в 2007 г.