



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Голева О.П., Сабаев А.В. Сравнительный анализ заболеваемости взрослого населения города Омска по госпитализированным больным в результате случайных и преднамеренных острых отравлений химической этиологии за 2000–2006 гг. 2

Ерёменко О.С., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Makeev O.G., Degtyarova T.D., Beresneva O.Yu., Valamina I.Ye., Minigaliyeva I.A., Sutunkova M.P., Kireyeva Ye.P., Bukhantsev V.A., Dovzhenko Ye.I., Minin V.V., Kulikov Ye.S., Nazukin A.S. Токсические эффекты монацита и их торможение комплексом биопротекторов 5

Искандаров А.И., Абдукаримов Б.А. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения 12

Кобялко В.О., Мирзоев Э.Б., Губина О.А., Фролова Н.А., Мельник А.Д. Влияние дигидрокверцетина и аскорбиновой кислоты на содержание малонового диальдегида и металлотиионеинов в органах крыс, подвергнутых хроническому воздействию кадмия 16

Олейникова О.Н., Макарова Л.М., Погорельий В.Е., Скачилова С.Я., Сернов Л.Н., Кесарев О.Г. Сравнительная оценка влияния таурина, производного его магниевой соли и магний сульфата на устойчивость к гипоксии разного происхождения 19

Лобус Н.В. Роль линьки в процессе выведения ртути из организма речного рака *Astacus leptodactylus L.* при ее хроническом поступлении с кормом 22

Ракитский В.Н., Белоедова Н.С. Токсичность и опасность гербицидов – производных сульфонилмочевины 25

Азамова З.С., Бахритдинов Ш.С. Токсико-гигиеническая оценка гербицида «Гранстар Повер» и его гигиеническое нормирование 30

Голованова И.Л., Папченкова Г.А. Влияние гербицида «Раундап» на активность карбогидраз рачкового зоопланктона и молоди плотвы 32

Рощина О.В., Руднева И.И. Оценка токсичности фунгицида купроксата с помощью биомаркеров рыб 36

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ 40

Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам 45

Перечень химических и биологических веществ, для которых в июле-августе 2009 г. закончился срок действия государственной регистрации 45

Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 86) 47

Goleva O.P., Sabayev A.V. Comparative analysis of the incidence of diseases among adult population in the city of Omsk basing on patients hospitalized because of casual or deliberate poisonings of chemical etiology over 2000–2006 2

Yeryomenko O.S., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Makeyev O.G., Degtyarova T.D., Beresneva O.Yu., Valamina I.Ye., Minigaliyeva I.A., Sutunkova M.P., Kireyeva Ye.P., Bukhantsev V.A., Dovzhenko Ye.I., Minin V.V., Kulikov Ye.S., Nazukin A.S. Toxic effects of monacite and their inhibition by a complex of bioprotectors 5

Iskanderov A.I., Abdukarimov B.A. Toxicometry at acute poisonings by carbon monoxide against the background of alcoholic intoxication 12

Kobyalko V.O., Mirzoyev E.B., Gubina O.A., Frolova N.A., Melnik A.D. Impact of dihydroquercetin and ascorbic acid on the content of malonic dialdehyde and metallothioneins in the rats organism exposed to a chronic effect of cadmium 16

Oleynikova O.N., Makarova L.M., Pogoreliy V.Ye., Skachilova S.Ya., Sernov L.N., Kesarev O.G. Comparative assessment of the influence of taurine, its magnesium salt derivative and magnesium sulfate on the resistance to hypoxia of different etiology 19

Lobus N.V. The role of coat changing in the process of extracting mercury from the organism of the crawfish *Astacus Leptodactylus L.* at its chronic uptake with feed ... 22

Rakitskiy V.N., Beloyedova N.S. Toxicity and hazard of herbicides – derivatives of sulphonylurea 25

Azamova Z.S., Bakhritdinov Sh.S. Toxic-hygienic assessment of the herbicide «Granstar Power» and its hygienic regulation 30

Golovanova I.L., Papchenkova G.A. Impact posed by the herbicide «Roundup» on the activity of carbohydrases in crayfish zooplankton and young roaches 32

Roshehina O.V., Rudneva I.I. Evaluation of Fungicide Cuprocsat toxicity with the use of fish markers 36

BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

News on toxicity and hazard of chemical and biological substances 40

New publications on toxicology and related disciplines 45

List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in July-August 2009 45

List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 86) 47

УДК 614.8:615.009.036.11 (571.13)

О.П. Голева¹, А.В. Сабаев²**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ОМСКА ПО ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫМ БОЛЬНЫМ В РЕЗУЛЬТАТЕ СЛУЧАЙНЫХ И ПРЕДНАМЕРЕННЫХ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ЗА 2000–2006 гг.**

¹*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия»*

²*Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Омск*

Проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости взрослого населения г. Омска в результате случайных и преднамеренных острых отравлений химической этиологии за период с 2000 по 2006 гг. Отмечен рост числа случайных острых отравлений, обусловленных сложившейся «токсической» ситуацией. Данные обстоятельства характерны преимущественно для взрослого мужского населения, среди взрослого женского населения преобладают случаи преднамеренного, чаще суицидального, характера острого химического отравления. Изучение медико-социальных детерминант острой химической травмы среди взрослого населения региона позволит выявить первопричины создавшейся токсикологической ситуации в свете принятия адекватных управленческих решений с целью профилактики острых отравлений химической природы.

Ключевые слова: случайные отравления, суицидальные отравления, химическая этиология.

Введение. Период интенсивной химизации, коснувшийся всех стран мира, привел к формированию специфической ситуации. Если ранее неблагоприятное воздействие химических веществ распространялось преимущественно на рабочих отдельных вредных производств или население, живущее в непосредственной близости от соответствующих предприятий, то в настоящее время в клинике острых отравлений сложились устойчивые приоритеты, относящиеся к лекарственным и наркотическим средствам, природным токсинам, которые в основном определяют токсическую ситуацию [2].

Острые экзогенные отравления включены в класс XIX МКБ-10, объединяющий большое число нозологических форм, из которых в России лишь небольшая часть подлежит государственной регистрации. В частности, статистической формой С-51 предусмотрены сведения об умерших по причине случайного отравления алкоголем (рубрика 163) и «прочих случайных отравлений» (рубрика 164). Нозологическая классификация основана на названиях отдельных химических препаратов (алкоголь), группах родственных веществ (барбитураты, кислоты) или химических соединений (лекарства, ядохимикаты) или происхождения (растительные, животные). Наряду с этим, согласно этиопатогенетическому принципу, острые интоксикации делят в зависимости от причины их развития на непреднамеренные (случайные) и преднамерен-

ные, а по условиям возникновения — на бытовые, производственные, ятрогенные. Выделяют также две основные категории причин отравления: субъективные, зависящие от поведения пострадавшего, и объективные, вызванные сложившейся токсической ситуацией. Субъективные причины могут быть связаны с самоотравлением в результате случайного (ошибочный прием, самолечение, техногенная авария, производственная травма, медицинская ошибка) или преднамеренного (с целью самоубийства, криминал) приема внутрь химических препаратов. Среди объективных причин надо отметить напряженность современных условий жизни, вызывающую потребность в приеме седативных средств, а также накопление лекарственных средств в домашних аптечках. Нередко в случае отравления обнаруживается влияние причин обеих категорий [3].

С начала 90-х годов прошлого века в стране регистрировался беспрецедентный рост числа острых отравлений, что позволило охарактеризовать ситуацию, связанную с экзогенными отравлениями, как «токсическую». Отличаясь особой быстротой и тяжестью процесса, острые отравления представляют серьезную опасность для здоровья населения. Вместе с тем, как по данным литературы, так и по материалам официальной статистики трудно получить истинное представление о распространенности и смертности при острых отравлениях из-за отсутствия строгого учета [1].

Так, по данным научно-практического токсикологического Центра Россздрави в 2004 г. в специализированных токсикологических отделениях (центрах) было пролечено 83923 больных, из них умерло 1990 человек. В целом же с диагнозом «Острое отравление» в стационарах страны было пролечено 252873 человека [4].

Материалы и методы исследования. В выполненном нами исследовании использованы статистические материалы центра острых отравлений муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» г. Омска и Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Омской области (ОМСКСТАТ). Проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости взрослого населения Омска при случайных и преднамеренных острых отравлениях химической этиологии за период с 2000 по 2006 гг.

Результаты и обсуждение. Анализ показал, что за данный период времени уровень заболеваемости при случайных (ошибочный прием, самолечение, техногенная авария, производственная травма, медицинская ошибка) острых отравлениях выше такового при преднамеренных (суицидальных, криминальных) острых отравлениях в среднем в 1,8 раза (рис. 1). Заболеваемость при случайной острой химической травме выросла за исследуемый период на 60,5%. На основании аппроксимирующей функции при помощи полинома 2-й степени выявлена тенденция к дальнейшему росту уровня этого показателя ($R^2 = 0,8921$).

Изучение динамики заболеваемости в результате преднамеренных острых отравлений химической этиологии позволило установить, что за весь период наблюдения уровень этого показателя увеличился незначительно – на 2,5%.

На основании аппроксимирующей функции при помощи полинома 2-й степени четкой тенденции в динамике показателя заболеваемости при данном причинном факторе не выявля-

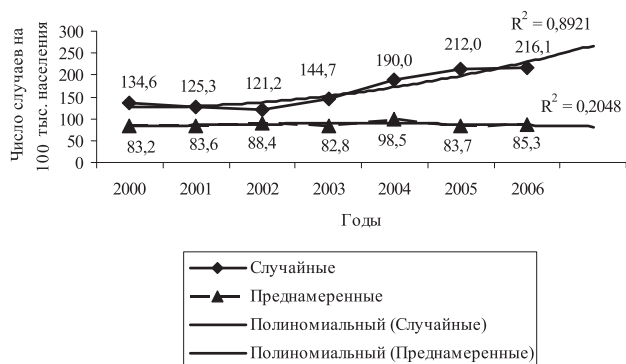


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости взрослого населения г. Омска при случайных и преднамеренных острых отравлениях химической этиологии за 2000–2006 гг. (на 100 тыс. населения)

но ($R^2 = 0,2$). Математическая обработка полученных результатов при помощи парного двухвыборочного теста доказывает статистическую значимость различий показателей заболеваемости взрослого населения при случайных и преднамеренных острых отравлениях химической этиологии ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ показателей заболеваемости при случайных острых отравлениях химической природы по полу позволяет сделать вывод о том, что на протяжении всего периода наблюдения уровень заболеваемости при данном причинном факторе был выше у мужчин в среднем в 7,7 раза (рис. 2).

Так, среди мужчин отмечается ежегодный рост уровня заболеваемости при случайных острых отравлениях. За весь период наблюдения показатели заболеваемости при данном причинном факторе у мужчин возросли на 67,5%. На основании аппроксимирующей функции при помощи полинома 2-й степени установлено, что имеет место тенденция к дальнейшему росту уровня заболеваемости при случайных острых отравлениях ($R^2 = 0,9301$) (рис. 2).

У женщин за наблюдаемый период показатель заболеваемости при случайных острых химических отравлениях увеличился по отношению к исходному уровню на 30,3%. Однако прогноз на основании аппроксимирующей функции полинома 3-й степени свидетельствует о появившейся тенденции к снижению уровня заболеваемости при острых отравлениях случайного характера ($R^2 = 0,8492$) (рис. 2). Различия показателей заболеваемости взрослого мужского и женского населения в результате случайных острых отравлений химической этиологии статистически не достоверны ($p > 0,05$).

При изучении показателей заболеваемости взрослого населения г. Омска в результате преднамеренных (суицидальных) острых отравлений установлено, что на протяжении всего периода наблюдения уровень заболеваемости среди женщин был выше по сравнению с мужчинами в

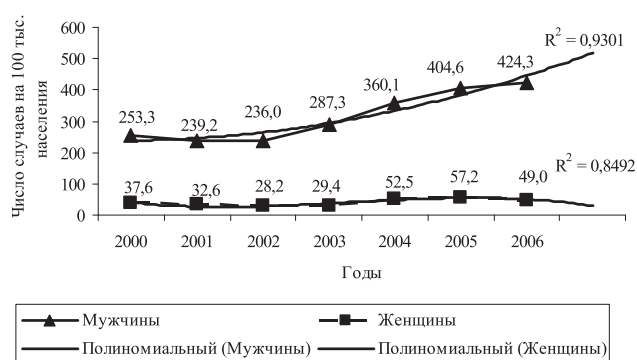


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости мужского и женского населения г. Омска при случайных острых отравлениях химической этиологии за 2000–2006 гг. (на 100 тыс. населения)

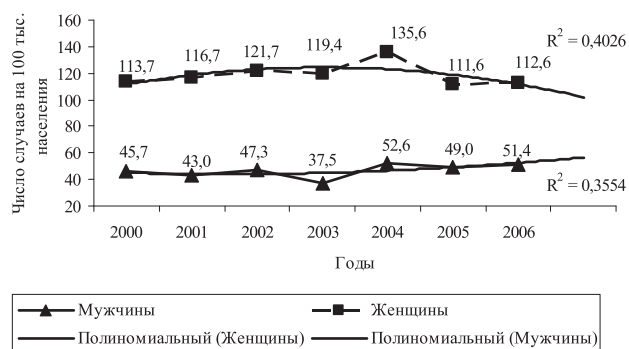


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости взрослого мужского и женского населения г.Омска при преднамеренных (суицидальных) острых отравлениях химической этиологии за 2000–2006 гг. (на 100 тыс. населения)

среднем в 2,5 раза (рис. 3). Различия показателей заболеваемости взрослого мужского и женского населения в результате преднамеренных острых отравлений статистически не достоверны ($p > 0,05$). Среди мужчин показатель заболеваемости в результате преднамеренных острых отравлений за анализируемый период возрос на 12,4%, у женщин аналогичный показатель несколько снизился – на 0,97%. Однако четко выраженной тенденции в динамике указанных показателей ни у мужчин, ни у женщин выявить не удалось ($R^2 = 0,4$ и $R^2 = 0,35$ соответственно). По-видимому, уровень заболеваемости при острых отравлениях в результате суицидального настроения, существенных изменений на ближайшую перспективу не будет претерпевать (рис. 3).

Выводы. 1. За период с 2000 по 2006 гг. отмечен рост показателей заболеваемости взрослого населения г. Омска в результате острой химической травмы. Причем, преобладают случаи госпитализации в результате непреднамеренных острых отравлений, обусловленных в основном сложившейся «токсической» ситуацией, препятствующей контакту индивидуума с ядовитым веществом.

2. Среди мужчин преобладают случаи госпитализации в результате случайного острого отравления, в то время как среди женщин преобладает преднамеренный (суицидальный) характер контакта с ядовитыми веществами.

3. Дальнейшее изучение медико-социальных и этиологических аспектов острой химической травмы среди взрослого населения крупного промышленного центра позволит выявить первопричины создавшейся токсикологической ситуации и принять необходимые управленческие решения, направленные на профилактику острых отравлений химической природы.

4. Считаю целесообразным и обоснованным проведение комплексного изучения одного из видов суицидального поведения – умышленных самоотравлений с учетом эпидемиологических и клинико-токсикологических характеристик, как в диагностическом плане, так и в аспекте организации суицидологической помощи населению, в том числе обеспечения преемственности ведения пациентов на всех ее этапах.

Список литературы

1. Дагаев В.Н., Казачков В.И. Информационная поддержка лечебных учреждений при острых химических отравлениях // Интенсивная терапия и реанимация при эндо- и экзотоксикозах: Материалы обл. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 1993. – С. 2-3.
2. Курляндский Б.А. Токсикология на рубеже веков: состояние, проблемы, перспективы // Токсикол. вестник, 1998. – № 6. – С. 6-9.
3. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. – М., 2001, – С. 2-3.
4. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Московское информационное агентство», 2008. – С. 14.

Переработанный экз. статьи
поступил в редакцию 31.03.09.

O.P. Goleva¹, A.V. Sabayev²

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF DISEASES AMONG ADULT POPULATION IN THE CITY OF OMSK BASING ON PATIENTS HOSPITALIZED BECAUSE OF CASUAL OR DELIBERATE POISONINGS OF CHEMICAL ETIOLOGY OVER 2000–2006

¹State Medical Academy of Omsk

²Municipal Clinical Hospital No 1 of Emergency Medical Care

A comparative analysis of indicators of incidence of diseases among adult population as a result of casual and deliberate poisonings of chemical etiology was conducted in the city of Omsk over 2000–2006.

It was noted a growing number of casual acute poisonings stipulated by the general «toxic» situation. This is indicative for adult masculine population; among feminine population, cases of deliberate acute poisonings, oftener of suicidal character, prevail. A study of a medico-social determinant of acute chemical injuries among the adult population of the region will enable to find out a prime cause of the created toxicological situation in view of making adequate managerial decisions aiming at prevention of acute poisonings of chemical etiology.

УДК [615.91:632.95].015.2

О.С. Ерёменко^{1*}, Б.А. Кацнельсон¹, Л.И. Привалова¹, О.Г. Макеев², Т.Д. Дегтярёва¹,
 О.Ю. Береснева², И.Е. Валамина², И.А. Минигалиева¹, М.П. Сутункова¹, Е.П. Киреева¹,
 В.А. Буханцев², Е.И. Довженко², В.В. Минин², Е.С. Куликов², А.С. Назукин¹

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОНАЦИТА И ИХ ТОРМОЖЕНИЕ КОМПЛЕКСОМ БИОПРОТЕКТОРОВ

¹Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья
 рабочих промпредприятий Роспотребнадзора

²Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

В эксперименте на крысах выявлен ряд неблагоприятных эффектов действия пыли монацитового концентрата, свидетельствующих о её умеренной резорбтивной токсичности, но выраженной пульмонотоксичности, фиброгенности и генотоксичности. Показано существенное ослабление этих эффектов на фоне предложенного и испытанного комплекса биопротекторов с различными механизмами защитного действия.

Ключевые слова: монацит, биопротекторы.

Введение. Монацит представляет собой минерал класса фосфатов редкоземельных элементов (РЗЭ) цериевой группы и тория. Около 10 % монацитового концентрата (МК) содержит не менее 25 % тория и 4 % урана, а 90 % концентрата – 5 % тория и 0,2 % урана. В составе МК содержатся также оксиды скандия, лютеция, лантана, церия, тербия, европия, гольмия и др.

Согласно справочнику [1], токсическое действие РЗЭ на организм в значительной мере обусловлено повреждением гепатоцитов, но наряду с этим, соединения РЗЭ вызывают увеличение интенсивности окислительно-восстановительных процессов, сдвиги в калий-кальциевом обмене, общее ослабление ферментативной активности, угнетающе влияют на белую кровь. Для плохо растворимых фосфатов и оксидов РЗЭ, как для всякой минеральной пыли, можно ожидать способности к стойкому накоплению в лёгких с развитием пневмокониотических изменений в них. Вместе с тем, резорбтивная токсичность присуща и таким малорастворимым оксидам РЗЭ как относящиеся к высокотемпературным полупроводникам куприт иттрия-бария ($\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$) и кобальтит лантана-стронция ($\text{La}_{0,7}\text{Sr}_{0,3}\text{CoO}_3$) [2]. Для попавших в организм тория и урана основное значение имеет их радиотоксичность, обусловленная, в основном, альфа-излучением [1, 3]. Именно этим объясняется озабоченность, связанная с добычей и переработкой монацитовых песков, например, в Бразилии [4] или с проживанием вблизи мест накопления отходов после извлечения из них то-

рия [5]. Вместе с тем, нам не известны работы, в которых были бы экспериментально оценены различные вредные эффекты монацита как такового.

Перед нами эта задача возникла в связи с тем, что на территории одного из районов Свердловской области на протяжении десятков лет находится база хранения МК. Удельная радиоактивность по радиоизотомам ториевого ряда для усреднённых проб МК, хранящихся здесь, равна 218–230 Бк/г. Неудовлетворительное техническое состояние базы обусловило риск для здоровья не только работающих на ней, но и населения окружающих деревень, а в связи с этим – значительную общественную озабоченность. В систему профилактических мер, намеченных к осуществлению, входят не только строительные и другие технические мероприятия, но и поиск возможности повысить устойчивость организма работающих с МК к его вредному действию с помощью комплекса безвредных средств, благоприятно влияющих на токсикокинетику и токсикодинамику монацита. Предпосылкой к решению этой проблемы являлся многолетний опыт нашего коллектива в разработке и положительной апробации (как в эксперименте, так и на испытуемых) подобных биопрофилактических комплексов (БПК), освещённый в большом числе публикаций [6–8 и др.]

При выборе биопротекторов для включения в состав БПК, подлежащего испытанию в данном случае, мы исходили из следующих предпосылок. В механизмах повреждающего действия пылевых частиц на клетку определённую роль играет индукция перекисного окисления ли-

* фрагмент диссертационной работы

пидов и других свободно-радикальных процессов [9]. Хорошо известна и роль свободных кислородных радикалов в повреждении (в том числе, радиационном) ДНК и тем самым, вероятно, в инициации канцерогенеза. Поэтому от включения биологических антиоксидантов в умеренных дозировках в состав БПК можно ожидать не только антицитотоксического-антифиброгенного действия, но и антимуtagenного (а прогностически – антиканцерогенного) эффекта. Йод – другой биопротектор, ранее успешно испытанный как средство, повышающее резистентность организма не только к тиреотоксическому действию свинца [10], но и к развитию силикоза [9], что связано, с нормализацией биоэнергетических процессов (нарушенных в повреждаемом пылевыми частицами макрофаге) через влияние йода на гормональную функцию щитовидной железы. Метионин играет активную роль в липидном метаболизме, нарушаемом при пневмокониозах, а также представляет интерес как один из компонентов антиоксидантной системы организма. Окислительный метаболизм молекулы глутаминовой кислоты в цикле Кребса является важным фактором энергозависимой стабилизации клеточных мембран, с чем связано повышение резистентности макрофага к цитотоксическому действию пылевых частиц, а тем самым – не только к их более эффективной элиминации из лёгких, но и к снижению фиброгенного эффекта [9]. Необходимо было также оценить целесообразность дополнения БПК средствами, повышающими устойчивость ядерной ДНК к генотоксическому действию металлов и ионизирующего излучения, эффективность репарации повреждённой ими ДНК и/или апоптоз клеток с не репарированными повреждениями. В этом отношении особый интерес представляют выраженные антимуtagenные свойства полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и эйкозаноидов – производных тех ПНЭЖК, которые относят к эссенциальным. Как уже сообщалось [11, 12], эйкозаноиды, взаимодействуя с высокочувствительными сайтами связывания двунитевой молекулы ДНК, приводят к В-Z конформационному переходу ДНК, что является одним из механизмов усиления ее репарации. Для практического использования был предложен препарат рыбьего жира «Эйкозавитол», обогащённый ПНЖК (в основном, группы омега-3). В его состав входят также природные антиоксиданты (α -токоферол, коэнзим Q10-убихинон, убихроменол), жирорастворимые витамины А, Е, F. Эффективность добавления этого препарата при действии комбинации мутагенных металлов по-

казана ранее в эксперименте [11, 12] и на добровольцах [12, 13]

Материалы и методы исследования. Использованная во всех экспериментах усреднённая проба МК, полученная с упомянутой выше базы хранения, была растёрта в агатовой ступке до состояния порошка, дисперсометрическая характеристика которого соответствовала обычным минеральным аэрозолям дезинтеграции.

Для изучения сдвигов клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), проводившегося через 24 ч после экспозиции, МК вводили интратрахеально инбредным белым крысам-самкам весом 150–220 г. в виде взвеси, содержащей 10 мг пыли в 1 мл стерильного физ. раствора. Для изучения хронических эффектов крысам ввели таким же путём по 50 мг монацита однократно, и они были умерщвлены быстрой декапитацией спустя 6 месяцев. В обоих экспериментах участвовали по 6 групп животных. Первая получала взвесь МК; вторая – то же на фоне действия БПК; третья – МК и тот же БПК, но с добавкой препарата «Эйкозавитол»; четвертая – МК на фоне действия одного «Эйкозавитола»; пятая – БПК с «Эйкозавитолом», но без МК; шестая – только физ. раствор (контрольная группа).

В состав БПК, получаемого крысами в течение 5 рабочих дней каждой недели, входили: 1,5% раствор глутаминовой кислоты, нейтрализованный бикарбонатом натрия, в питьё вместо воды (средний объём раствора, выпиваемого одной крысой, составлял 10–12 мл); поливитаминно-полиминеральный комплекс «СЕЛМЕВИТ» (10 таблеток, измельчённых и внесённых в корм на 60 животных); препарат «Йодомарин» (2,5 таблетки на 60 животных, т.е. в среднем 4 мкг йода на крысу); метионин дополнительно к тому, что содержится в поливитаминном препарате, так чтобы суммарная доза составила 50 мг на крысу. Дозы глутамата и йода соответствуют успешно испытанным ранее при силикозе [9] и ряде металлоинтоксикаций [7, 11 и др.]; дозы «Селмевита» и метионина рассчитывались исходя из приводимой в литературе потребности лабораторных крыс в основных микронутриентах. Препарат «Эйкозавитол» добавлялся в корм из расчёта 1 мл в день на одну крысу (дозировка, использовавшаяся в вышеупомянутом исследовании [11, 12]).

В краткосрочном эксперименте были изучены цитотоксический эффект пыли и цитопротекторное действие БПК на основе оценки клеточного состава бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛЖ) [9]. В хроническом эксперименте че-

рез шесть месяцев после интратрахеального введения пыли исследовали различные эффекты действия МК и их изменения на фоне применения БПК разного состава по системе общепринятых информативных показателей, которые будут упомянуты в следующем разделе статьи. Повреждение и репарация ДНК в клетках крови оценивались методом ДНК-комет и анализом полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ); сущность и техника этих тестов описывались нами ранее [11-13].

Результаты и обсуждение. Исследование цитологического состава жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛЖ) у крыс сравнимых групп (табл. 1) показало, что пыль МК проявляет выраженную пульмонотоксичность, связанную с её цитотоксическими свойствами, о чём свидетельствует увеличение свободной клеточной популяции глубоких дыхательных путей, в основном, за счет резкого увеличения числа нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) при только небольшом, однако, статистически значимом, увеличении числа альвеолярных макрофагов (АМ). Такой характер реакции альвеолярного фагоцитоза, типичный для эффектов действия цитотоксичной и фиброгенной пыли [9, 14], интегрально характеризуется почти 9-кратным и статистически высоко значимым увеличением отношения НЛ/АМ. У животных, которые перед интратрахеальным введением МК получили месячный курс БПК, этот показатель значимо ниже за счёт существенного ограничения мобилизации нейтрофилов, а при совместном действии БПК и Эйкозавитола отношение НЛ/АМ снижается наиболее существенно, хотя сам эйкозавитол дал значительно менее выраженное снижение притока НЛ в ответ на введение МК, чем в случае БПК. Комплекс БПК+эйкозавитол, су-

дя по клеточности БАЛЖ, снижает и пульмонотоксический эффект фоновых вредных экспозиций, которым подвержены контрольные крысы при обычном содержании.

В хроническом эксперименте показано, что через 6 месяцев после интратрахеального введения пыль монацита вызывает в легких умеренные пневмокониотические изменения. Имело место увеличение массы лёгких, причем значимых изменений данного показателя на фоне действия БПК и/или Эйкозавитола не обнаружено. Как видно из табл. 2, под действием МК наблюдалось также типичное для экспериментальных пневмокониозов увеличение содержания липидов в легочной ткани липидов, связываемое [9] с усилением липопектической функции лёгочных макрофагов, активируемых пылевыми частицами либо продуктами разрушения макрофагов под влиянием этих частиц. На фоне действия БПК (или БПК + Эйкозавитол) в легочной ткани у крыс, получивших МК, отмечается статистически значимо меньшее накопление липидов, причём и в этом случае менее выраженное ослабление накопления липидов дал эйкозавитол без БПК. В хорошем соответствии с количественными данными о влиянии испытанных биопротекторов на содержание липидов в лёгких находится полуколичественная морфометрическая оценка их влияния на содержание суданофильных (фосфолипидных) гранул в макрофагах лёгочной ткани (табл. 2).

Под влиянием монацита наблюдается увеличение и прямого показателя интенсивности фиброгенеза, а именно содержания суммарного оксипролина в лёгочной ткани (4155 ± 302 мкг против 2444 ± 100 мкг в контроле, $p < 0,05$), причем и этот показатель снижается, хотя и недостаточно значимо статистически, под влияни-

Таблица 1

Основные цитологические характеристики БАЛЖ через 24 ч после интратрахеального введения крысам взвеси монацитового концентрата ($\bar{x} \pm s_x$)

Воздействие	Число клеток, млн			НЛ/АМ
	общее	НЛ	АМ	
Физ. раствор	$2,48 \pm 0,15$	$0,24 \pm 0,05$	$1,90 \pm 0,15$	$0,13 \pm 0,03$
Монацит	$49,90 \pm 6,63^*$	$42,96 \pm 6,02^*$	$4,57 \pm 0,80^*$	$10,18 \pm 1,17^*$
Монацит + БПК	$33,01 \pm 3,55^{**}$	$26,01 \pm 3,01^{\#}$	$5,19 \pm 0,93^*$	$5,15 \pm 0,67^{**}$
Монацит + БПК + Эйкозавитол	$29,78 \pm 5,09^{**}$	$22,23 \pm 3,74^{**}$	$6,27 \pm 1,26^*$	$3,83 \pm 0,24^{**}$
Монацит + Эйкозавитол	$33,86 \pm 5,33^*$	$28,29 \pm 4,68^*$	$3,56 \pm 0,51^*$	$7,73 \pm 0,44^*$
БПК + Эйкозавитол	$2,64 \pm 0,29^{\#}$	$0,13 \pm 0,03^{\#}$	$2,11 \pm 0,26^{\#}$	$0,06 \pm 0,01^{\#}$

Примечание. Здесь и в табл. 2–7: «*» – статистическая значимость различия с контрольной группой; «#» – с группой «Монацит» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента)

Таблица 2

Содержание липидов в легких крыс через 6 месяцев после интратрахеального введения взвеси монацитового концентрата ($x \pm Sx$)

Воздействие	Абсолютное содержание липидов, мг	То же в пересчёте на 100 г массы тела	Число суданофильных гранул, баллы ¹⁾
-	26,73±1,80	12,15±0,85	1,26±0,11
Монацит	45,86±2,22*	20,43±1,12*	2,11±0,17*
Монацит + БПК	36,81±3,41**	16,47±1,48**	1,53±0,06**
Монацит + БПК + Эйкозавитол	36,66±3,95*	15,93±1,52**	1,45±0,05#
Монацит + Эйкозавитол	39,48±2,51*	18,14±1,37*	Нет данных
БПК + Эйкозавитол	29,33±2,03	13,07±0,9	Нет данных

¹⁾ Окраска чёрным суданом В; число суданофильных (фосфолипидных) гранул в лёгочном макрофаге оценивается в баллах от 0 до 3 и рассчитывается среднее взвешенный балл для каждого животного

ем БПК (3788±324 мкг) и особенно БПК в сочетании с эйкозавитолом (3594±380 мкг), а в несколько меньшей степени – под влиянием одного эйкозавитола (3986±197 мкг). О том, что речь идёт об ослаблении именно фиброгенеза, вызванного пылью МК, свидетельствует, как и в случае накопления липидов, отсутствие какого-либо влияния того же защитного комплекса на содержание оксипролина в лёгких интактных крыс (2656±126 мкг).

Влияние биопротекторов на остаточную массу пыли в лёгких было благоприятным, однако слабым и статистически не значимым: в группе, получившей только МК, она равнялась 30,8±2,9 мг, а в группах «МК + БПК» – 25,6±2,5 мг, «МК + БПК + эйкозавитол» – 27,1±3,3 мг, «МК + эйкозавитол» 29,3±3,6 мг. Стёртость положительного влияния на этот показатель, по всей вероятности, связана с малой эффективностью физиологических механизмов

самоочищения лёгких при высокой разовой пылевой нагрузке. Однако прирост содержания оксипролина в лёгких при действии биопротекторов снизился не только в приведенных выше абсолютных показателях, но (во всех случаях, кроме действия одного эйкозавитола) также в расчёте на единицу остаточной массы пыли в лёгких: в тех же группах 58,8±6,6, 49,2±13,1, 37,4±13,8 и 57,1±7,7 мкг/мг, соответственно. Это свидетельствует о том, что ослабление повреждающего действия МК на лёгочные макрофаги не только защищает механизмы самоочищения лёгких от пылевых частиц, но и тормозит те сложные патогенетические пути, по которым повреждение этих клеток приводит к усиленному фиброгенезу [9].

Морфологические исследования также показали наличие в легких пневмокониотических изменений в виде диффузного умеренного склероза альвеолярных перегородок и развития в

Таблица 3

Некоторые показатели состояния организма крыс через 6 месяцев после интратрахеального введения взвеси монацитового концентрата ($X \pm Sx$)

Показатель	Воздействие					
	-	Монацит	Монацит + БПК	Монацит + БПК + эйкозавитол	Монацит + эйкозавитол	БПК + эйкозавитол
СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах периферической крови	901±36	736±22*	982±31#	876±49#	881±26#	910±17
Каталаза в сыворотке крови, мккат/л	18,76±1,92	13,47±1,44*	14,43±2,41	14,43±1,44	18,76±1,92	17,79±1,44
Каталаза в сыворотке крови, единицы оптической плотности	0,39±0,04	0,28±0,03*	0,30±0,05	0,30±0,03	0,39±0,04	0,37±0,03
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	4,07±0,36	5,04±0,19*	4,43±0,23	4,52±0,37	4,88±0,18	4,68±0,13
Сегментоядерные нейтрофилы, %	34,50±3,24	26,20±2,28	31,71±2,84	28,8±0,67	27,00±2,42	28,07±1,83
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,20±0,39	0,80±0,20*	1,71±0,48	1,60±0,37	1,70±0,41	1,87±0,44

Таблица 4

Распределение повреждений ДНК по классам комет (в %, $X \pm Sx$) в моноцитах крови крыс через 6 месяцев после интратрахеального введения взвеси монацитового концентрата

Классы комет ¹⁾	Воздействие					
	-	Монацит	Монацит + БПК	Монацит + БПК + эйкозавитол	Монацит + эйкозавитол	БПК + эйкозавитол
C1	50,30±5,34	0,36±1,35*	0,14±0,76*	14,14±2,69*#	8,33±2,61*#	54,38±6,35#
C2	30,40±4,13	8,64±4,13*	14,00±3,83*	27,86±2,69#	24,50±3,46#	30,54±4,37#
C3	9,50±4,83	27,45±4,68*	29,86±4,23*	29,14±4,07*	42,25±2,97*#	14,69±2,87#
C4	9,50±6,06	35,09±4,14*	28,57±3,02*#	28,57±2,79*#	16,50±4,13#	0,46±1,93*#
C5	0,30±1,35	28,45±4,85*	28,43±3,02*	0,29±0,98#	8,42±3,13*#	0#

Примечание. Здесь и в табл. 5: 1) C1 – практически неповрежденные клетки; C2 – клетки, имеющие низкий уровень повреждения ДНК, C3 – средний уровень повреждения ДНК, C4 – высокий уровень повреждения ДНК и C5 – полностью поврежденные клетки

их толще множественных, мелких, неправильной формы клеточно-пылевых очажков, причём лишь единичные тонкие аргирофильные волокна проникают внутрь этих образований. На фоне действия биопротекторов клеточно-пылевые скопления определяются по большей части в просвете альвеол и значительно реже в толще альвеолярных перегородок. Эти очажки по периферии охвачены тонкими коллагеновыми волокнами, однако, прорастания хотя бы аргирофильных волокон в их толщу не наблюдается. В трахео-бронхиальных лимфатических узлах МК вызывает огрубение аргирофильной стромы и начальные признаки склерозирования синусов, а на фоне действия БПК или БПК совместно с эйкозавитолом эти явления выражены меньше.

Накопленный за долгие годы опыт количественной оценки пневмокониотических изменений, развивающихся у крыс при интратрахеальном введении большого числа минеральных пылей, позволяет оценить пневмокониозоопасность МК как сравнительно высокую для материала, не содержащего ни свободного диоксида кремния, ни силикатов. Допустимо предположить, что она хотя бы отчасти связана с дей-

ствием естественной радиоактивной примеси, потенцирующим цитотоксичность пылевых частиц и развитие пневмокониоза. Обзор давних, но не потерявших значение исследований по этой проблеме, можно найти в монографии [15]; наиболее близок к предмету настоящей статьи эксперимент, некогда проведенный Б.А. Кацнельсоном и соавт. [16].

Функциональные показатели, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что токсическое действие МК не является исключительно местным (на лёгкие). Так, под влиянием МК отмечается общее снижение уровня биоэнергетического обмена, характеризующее статистически значимым подавлением активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови, причём у крыс, получавших БПК, Эйкозавитол или их комбинацию, этот эффект МК отсутствует и, напротив, имеет место повышение активности СДГ. Показателем угнетающего действия МК на антиоксидантную систему организма может служить снижение уровня каталазы в сыворотке крови, причём и это снижение значительно менее выражено или вовсе не наблюдается на фоне приёма биопротекторов. Увеличение содер-

Таблица 5

Распределение повреждений ДНК по классам комет (в %, $X \pm Sx$) в лимфоцитах крови крыс через 6 месяцев после интратрахеального введения взвеси монацитового концентрата

Классы комет ¹⁾	Воздействие					
	-	Монацит	Монацит + БПК	Монацит + БПК + эйкозавитол	Монацит + эйкозавитол	БПК + эйкозавитол
C1	50,20±3,10	9,09±1,89*	13,71±2,51*#	14,14±2,69*#	9,41±4,13*	61,69±4,11*#
C2	29,50±4,55	9,27±1,57*	13,71±2,23*#	44,14±4,23*#	33,33±5,21#	30,85±4,23#
C3	19,70±4,43	28,27±2,54*	28,86±3,15*	27,43±4,14*	32,75±3,63*	7,00±3,56*#
C4	0,20±0,84	35,73±3,80*	29,43±5,01*	13,86±2,69*#	17,08±6,95*#	0,31±1,26#
C5	0,40±1,03	17,64±2,87*	14,29±3,95*	0,42±1,07#	7,41±4,78*#	0,15±0,75#

Коэффициент фрагментации¹⁾ ДНК лимфоцитов крови крыс через 6 месяцев после интратрахеального введения взвеси монацитового концентрата ($X \pm Sx$)

Воздействие	-	0,083308±0,005947
	Монацит	0,095828±0,030529
	Монацит + БПК	0,065873±0,000507*
	Монацит + БПК + Эйкозавитол	0,034645±0,000774**
	Монацит + Эйкозавитол	0,054095±0,019407**
	Контроль на БПК + Эйкозавитол	0,058816±0,002708**

Примечание. ¹⁾ Отношение радиоактивности «хвоста» к радиоактивности «ядра» при электрофорезе амплифицированной ДНК, меченой тритием, по агарозному гелю (ПДАФ-анализ)

жания МДА в группе крыс, получивших только МК, может как отражать угнетение АОС, так и свидетельствовать об усилении процессов перекисного окисления липидов. Под влиянием биопротекторов отмечается снижение этого сдвига по отношению к контрольному уровню с потерей его статистической значимости.

Из той же табл. 3 видно некоторое снижение процента сегментоядерных нейтрофилов крови под влиянием МК, а для палочкоядерных нейтрофилов это снижение статистически значимо, тогда как на фоне биопротекторов оно не столь заметно и не значимо. Это может косвенно свидетельствовать о подавлении гранулоцитопоза, предположительно связанным с внутренним альфа-облучением костного мозга, и о защите от него действием биопротекторов. С такой гипотезой вполне согласуется анализ миелограммы крыс (исследованной только в группах «контроль», «МК», «МК+БПК» и «МК+БПК+эйкозавитол»), из которой мы ввиду ограниченного объёма статьи приведём только отдельные показатели. Отношение лейкобластических элементов к эритробластическим, равное в контрольной группе $1,96 \pm 0,14$, под влиянием МК значимо (при $p < 0,05$) снизилось до $1,47 \pm 0,12$, а на фоне БПК или БПК+эйкозавитол – не значимо и только до $1,51 \pm 0,19$ и $1,79 \pm 0,17$, соответственно. Значимым было так же снижение под влиянием МК процента сегментоядерных (с $24,46 \pm 0,69\%$ до $19,86 \pm 1,85\%$) и палочкоядерных/юных клеток (с $6,78 \pm 0,48\%$ до $5,29 \pm 0,53\%$); один БПК практически не повлиял на это снижение, но на фоне БПК+эйкозавитол процент сегментоядерных нормализовался ($23,48 \pm 1,31\%$). Наиболее интересно сопоставление тех же групп по проценту клеток гранулоцитарного ростка кроветворения, зафиксированных в состоянии митоза: если в контрольной группе их было $0,72 \pm 0,07\%$, то у крыс, получивших только МК – $0,41 \pm 0,08\%$ (снижение значи-

мо при $p < 0,05$), МК на фоне БПК – $0,53 \pm 0,10\%$ (не значимые различия с обоими предыдущими показателями), а МК на фоне БПК+эйкозавитол – $0,78 \pm 0,11$ (отличие от эффекта одного МК значимо при $p < 0,05$).

Отметим также, что межгрупповые различия носили тот же характер и в отношении моноцитов костного мозга, хотя не были значимы статистически, а также клеток лимфоцитарного ростка, общее число которых составляло $9,03 \pm 0,94\%$ в контроле, было снижено значимо ($p < 0,05$) при действии МК (до $5,60 \pm 0,59\%$) и даже МК+БПК (до $6,20 \pm 0,51\%$), а при действии МК на фоне БПК+эйкозавитол – не значимо и только до $7,66 \pm 0,65\%$, причём последний показатель выше такового при действии одного МК значимо при $p < 0,05$. Тормозящее действие МК видно на всех стадиях лимфоцитопоза (лимфобласт – пролимфоцит – лимфоцит), причём на всех стадиях БПК и, в особенности, БПК + эйкозавитол дали более или менее выраженное ослабление этого действия. В целом, МК проявляет несомненную миелотоксичность, которую допустимо рассматривать как обусловленную, в основном, радиотоксичностью монацита.

При морфологическом и морфометрическом исследовании щитовидной железы, селезёнки и тимуса показано негативное влияние МК на эти органы, а также ослабление этого влияния под действием БПК, в особенности, при совместном применении БПК и Эйкозавитола.

Оценка генотоксичности использованными нами методами тестирования повреждения и репарации ДНК свидетельствует о том, что МК обладает генотоксическим эффектом, проявляющимся увеличением фрагментации ДНК не только в моноцитах крови (то есть в клетках системы мононуклеарных фагоцитов), но и в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах), причём и этот эффект тормозится испытанными

биопротекторами, в особенности, сочетанием БПК и Эйкозавитола (табл. 4-6). При этом сами по себе БПК и препарат «Эйкозавитол», не обладающие собственным генотоксическим действием, дали при совместном применении некоторое ослабление фонового уровня фрагментации ДНК.

Заключение. Частицы монацитового концентрата, вводимые крысам интратрахеально в виде суспензии, вызывают изменения, свидетельствующие о пульмонотоксичности, фиброгенности, резорбтивной токсичности и генотоксичности этого материала, по всей вероятности, хотя бы отчасти связанных с присутствием в его составе не только редкоземельных, но и естественных радиоактивных элементов ряда тория и, в меньшем количестве, урана. Биопрофилактический комплекс (БПК), состоящий из глутамата, препарата йода, метионина и поливитаминно-полиминерального препарата, ослабляет вредные эффекты монацита. Хотя аналогичное защитное действие биологически активной добавки «Эйкозавитол» по большинству эффектов выражено слабее, однако, сочетание её с БПК по многим из них даёт наилучший результат. Учитывая безвредность испытанных средств, подтверждённую в эксперименте, указанное сочетание может быть рекомендовано для проведения курсов биологической профилактики у работающих с монацитовым концентратом.

Список литературы

1. *Вредные вещества в окружающей среде. Элементы I–IV групп периодической системы и их неорганические соединения.* Под ред. В.А. Филова. — СПб: НПО «Профессионал», 2005. — С. 269–283.
2. *Неизвестнова Е.М., Кацнельсон Б.А., Давыдова В.И. и др. // Гиг. труда и проф. забол., 1992. — № 6. — С. 23–26.*
3. *Вредные химические вещества (справочник). Радиоактивные вещества.* Под ред. Л.А. Ильина и В.А. Филова. — Ленинград: «Химия», 1990. — С. 172–233.
4. *Dejabira D., Roshedo E. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2005. — V. 144. — № 4. — P. 546–556.*
5. *Najem G.R., Voyce L.K. // Am. J. Publer Health, 1990. — V. 480. — № 4. — P. 478–480.*
6. *Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. // Вестник Уральской медицинской науки, 2005. — № 2. — С. 70–76.*
7. *Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D. et al. // European Epi Marker, 2008. — V. 12. — № 3. — P. 1–8.*
8. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova et al. // Central Europ. J. Occupat. Environm. Med., 2007. — V. 13. — № 3–4. — P. 265–276.*
9. *Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И. и др. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика.* — Екатеринбург: УрО РАН, 1995. — 325 с.
10. *Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. и др. // Токсикол. вестник, 2004. — № 2. — С. 23–29.*
11. *Кацнельсон Б.А., Makeev O.G., Kochneva N.I. и др. // Токсикол. вестник, 2008. — № 3. — С. 12–19.*
12. *Katsnelson B.A., Makeev O.H., Kochneva N.I. et al. // Central Europ. J. Occupat. Environm. Med., 2007. — V. 13. — № 3–4. — P. 251–264.*
13. *Кацнельсон Б.А., Makeev O.G., Дегтярёва Т.Д. и др. // Токсикол. вестник, 2007. — № 3. — С. 15–20.*
14. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kislitsina N.S. et al. // Medic. Lavoro, 1984, — V. 75. — № 6. — P. 450–462.*
15. *Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. Этиология и патогенез пневмокониозов.* — М.: «Медицина», 1964. — 178 с.
16. *Кацнельсон Б.А., Клячина К.Н., Белобрагина Г.В. и др. // Гиг. труда и проф. забол., 1963. — № 4. — С. 3–9.*

Материал поступил в редакцию 26.02.09.

O.S. Yeryomenko¹, B.A. Katsnelson¹, L.I. Privalova¹, O.G. Makeyev², T.D. Degtyaryova¹, O.Yu. Beresneva², I.Ye. Valamina², I.A. Minigaliyeva¹, M.P. Sutunkova¹, Ye.P. Kireyeva¹, V.A. Bukhantsev², Ye.I. Dovzhenko², V.V. Minin², Ye.S. Kulikov², A.S. Nazukin¹

TOXIC EFFECTS OF MONACITE AND THEIR INHIBITION BY A COMPLEX OF BIOPROTECTORS

¹Medical Research Centre for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers

²Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

In experiments in rats it was found out a number of adverse effects of the monacite concentrate dust which witnessed its moderate absorptive toxicity, but expressed pulmonary toxicity, fibrogenicity and genotoxicity. A significant attenuation of these effects was shown against the background of a proposed and tested complex of bioprotectors with different mechanisms of protective action.

УДК [615.91:632.954].07

А.И. Искандаров, Б.А. Абдукаримов

ТОКСИКОМЕТРИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ УГАРНЫМ ГАЗОМ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

Приведены данные по определению общей токсичности оксида углерода с учётом пола, возраста и на фоне различных степеней алкогольного опьянения; изучены концентрационные пороги клинических и морфологических параметров карбоксигемоглобина в сочетании с алкогольной интоксикацией; дана экспертная оценка токсикокинетики оксида углерода на фоне алкогольного опьянения. В ходе исследования определены информативные клинические и морфологические признаки отравления оксидом углерода, основные параметры кинетики карбоксигемоглобина и последовательность клинико-морфологических эффектов яда на фоне алкогольного опьянения. Полученные данные позволяют установить непосредственную причину смерти при отравлениях угарным газом и этиловым спиртом.

Ключевые слова: оксид углерода, карбоксигемоглобин, алкогольная интоксикация.

Введение. В структуре острых отравлений химическими веществами отравления угарным газом занимают второе место после отравлений этиловым спиртом, а летальность при этой патологии достигает 17,5% [1, 2].

До настоящего времени судебно-медицинская диагностика острых отравлений оксидом углерода продолжает оставаться весьма актуальной задачей. Особую актуальность приобретает данная проблема при сочетанных отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения в силу учащения случаев таких отравлений [3].

Отсутствие конкретных научно-обоснованных рекомендаций в случаях таких сочетанных отравлений свидетельствует о необходимости научных исследований в этом направлении.

Остаётся совершенно нерешённым вопрос об оценке степени тяжести химической травмы при отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения. Также не изучена токсикокинетика и токсикодинамика оксида углерода на фоне отравления этиловым спиртом. Решение этих проблем значительно расширит диагностические возможности судмедэксперта и повысит обоснованность и доказательное значение судебно-медицинских заключений.

Целью настоящего исследования явилась токсикометрическая оценка клинических и морфологических признаков при острых отравлениях оксидом углерода на фоне алкогольного опьянения.

Материалы и методы исследования. Изучены 176 случаев острых отравлений угарным газом. Анализу были подвергнуты истории болезней и заключения судебно-медицинских экспертиз, проведенных по поводу отравлений угарным газом с летальным исходом.

Большинство отравлений явились следствием несчастных случаев 152 (86,4%), в 19 (10,8%) случаях отравления с целью самоубийства и только в двух случаях (1,1%) отравления угарным газом совершались с целью умышленного убийства, а в остальных случаях (1,7%) мотивы отравления выяснить не удалось.

Среди пострадавших было больше мужчин – 123 (70%), чем женщин. Распределение пострадавших от отравления угарным газом по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Наибольшее число отравлений угарным газом приходилось на возраст 30–45 лет.

В подавляющем большинстве случаев – 154 (87,5%) смерть наступала на месте происшеств-

Таблица 1

Распределение отравлений СО по полу и возрасту

Пол пострадавших	Возрастная группа (годы)				Всего
	15–30	31–45	46–60	Старше 60	
Мужчины	36	45	31	11	123
Женщины	18	20	12	3	53
Всего	54 (30,7%)	65 (36,9%)	43 (24,4%)	14 (8,0%)	176

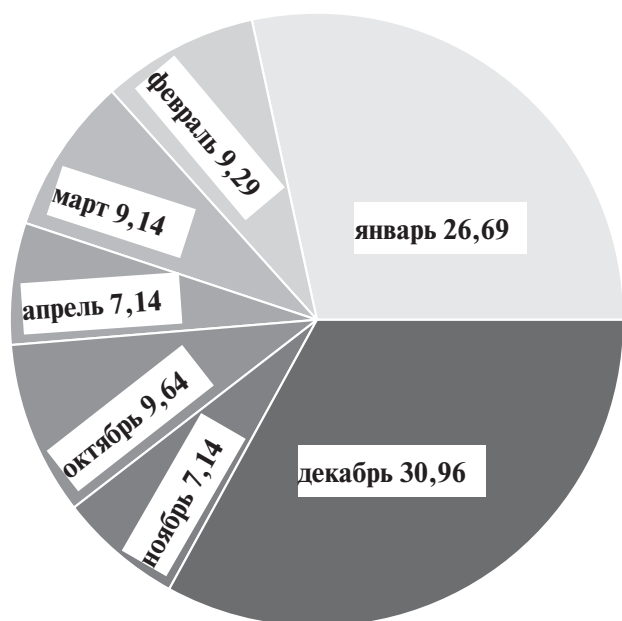


Рис. 1. Распределение бытовых отравлений оксидом углерода по месяцам года, %

вия, а в остальных случаях летального исхода смерть наступала в лечебных учреждениях. Длительность переживания составляла от нескольких часов до $16,2 \pm 4,8$ суток.

Значительное количество бытовых отравлений приходилось на холодное время года (декабрь-январь) (рис. 1).

В пяти случаях (2,8%) отравления угарным газом носили групповой характер, когда воздействию газа подвергались от 2-х до 7-ми человек (семейные отравления), большинство погибших от отравлений – 163 (92,6%) находились в состоянии алкогольного опьянения. Концентрация этилового спирта в крови колебалась от 0,5 до 6,5‰.

Количественное определение карбоксигемоглобина осуществляли по методу Фретвурста и Майнеке. Метод основан на определении поглощения света при длине волны, равной 575 нм, раствором гемолизированной крови до и после восстановления оксигемоглобина гидросульфатом натрия. Погрешность метода не превышает 4%. В случаях, когда забор жидкой крови был невозможен (гнилостные или обугленные трупы), использовали методику спектрофотометрического определения карбоксигемоглобина в костном мозге, предложенную Р.В. Бабаханян и Н.С. Бусовой (1986). При этом учитывалось, что концентрация оксида углерода в костном мозге в среднем на 30–40% ниже, чем в цельной крови.

Наличие алкоголя и его суррогатов определяли газохроматографическим методом. Степень

алкогольного опьянения определяли по Видмарку [4].

Результаты исследования и обсуждение. Принадлежность химических веществ к ядам определяется в первую очередь их токсичностью. В связи с этим на начальном этапе исследования мы определяли общую токсичность окиси углерода на фоне алкогольного опьянения. С этой целью был использован метод пробит-анализа (рис. 2).

Все случаи отравлений оксидом углерода на фоне алкогольного опьянения были разделены на две группы. Первая группа ($n = 55$) включала случаи, когда отравление угарным газом было на фоне лёгкого алкогольного опьянения (0,5–1,3‰). Во второй группе ($n = 108$) потерпевших степень алкогольного опьянения была сильной (2,6–6,5‰).

Результаты данных исследований показали, что сопутствующий приём умеренных доз алкоголя, индуцируя метаболизм ферментов печени, ускоряет биотрансформацию карбоксигемоглобина и тем самым снижает уровень его токсичности. Однако «защитное» действие умеренных доз алкоголя мы видим только в зоне пороговых концентраций карбоксигемоглобина, а в зонах критических концентраций какого-либо влияния на токсичность карбоксигемоглобина алкоголь не оказывает.

При сильной степени алкогольного опьянения токсичность карбоксигемоглобина резко

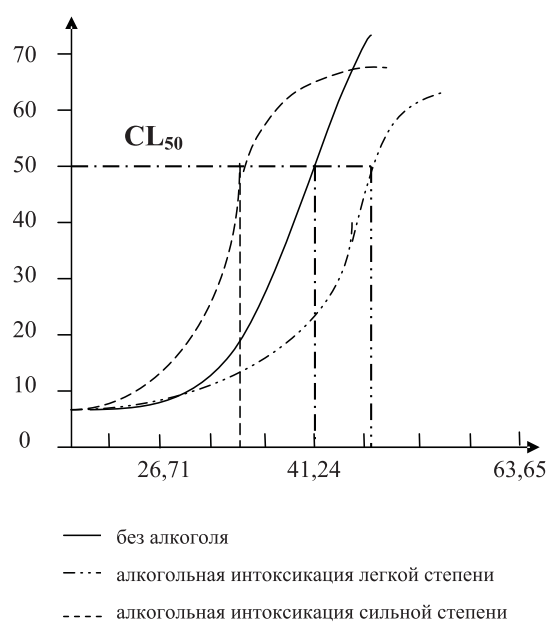


Рис. 2. Пробит-график зависимости «концентрация карбоксигемоглобина – эффект» при отравлениях оксидом углерода

По оси абсцисс – концентрация HbCO (%), по оси ординат – процент риска смерти

Основные параметры токсикокинетики карбоксигемоглобина

Анализируемая группа	Исходный уровень НЬСО, %	Константа скорости выведения яда (К)	Период полупребывания яда в крови ($T_{1/2}$), час	Максимальная продолжительность токсикогенной фазы, час
<i>I группа.</i> Отравление легкой степени (0,5–1,3‰ этилового спирта в крови) алкогольного опьянения (n = 55)	52,83±9,13	0,408	2,32	6,32
<i>II группа.</i> Отравление СО на фоне сильной степени (2,6–6,5‰ этилового спирта в крови) алкогольного опьянения (n = 108)	49,47±7,65	0,312	3,84	12,06

возрастает. Так, среднесмертельная (CL_{50}) концентрация карбоксигемоглобина в этой группе составила 36,42%, тогда как при такой концентрации карбоксигемоглобина без алкогольного опьянения (CL_{50}) составила 41,24%.

Таким образом, влияние алкоголя на токсичность карбоксигемоглобина неоднозначно. Этиловый спирт в малых количествах в крови оказывает благоприятное влияние на исход отравления угарным газом, а в больших концентрациях – усиливает токсическое действие карбоксигемоглобина, повышая процент риска смерти.

Избирательное действие оксида углерода, прежде всего, проявляется в его реакции взаимодействия с гемоглобином крови, в следствие чего наблюдается тяжёлая гемическая гипоксия. Особо высокой ранимостью и чувствительностью к кислородному голоданию отличается ЦНС.

Количественную оценку резистентности ЦНС к токсическому действию карбоксигемоглобина как на фоне алкогольного опьянения, так и без него мы проводили путём группировки клинических и морфологических проявлений в соответствии с величинами их концентрационных порогов.

Результаты этих исследований показали, что влияние алкоголя было благотворным при невроvegetативных и вегетосенсорных нарушениях ЦНС, что выражалось повышением концентрационных порогов к действию угарного газа. Однако при тяжёлых случаях отравлений алкоголь усиливал токсический эффект, что проявлялось резким снижением концентрационных порогов ствольных и пирамидальных расстройств.

Наши исследования показали, что резистентность отделов нервной системы к действию угарного газа на фоне алкогольного опьянения возрастает по следующей схеме: психосенсорные расстройства → торможение коры ретикулярной формации → угнетение ствольных образований мозга. Следовательно, наиболее древний в филогенетическом отношении ствол мозга

является менее чувствительным к гипоксии, чем более молодая кора больших полушарий.

Как известно, исход острых отравлений зависит, в первую очередь, от того насколько организм сможет элиминировать поглощенную дозу яда. Поэтому было интересно изучить токсикокинетику карбоксигемоглобина при отравлениях оксидом углерода на фоне алкогольного опьянения.

С помощью нелинейного резистентного анализа были определены основные параметры токсикокинетики карбоксигемоглобина (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, в группе потерпевших от отравления угарным газом на фоне алкогольного опьянения даже при более низком исходном уровне карбоксигемоглобина крови резко ухудшаются показатели кинетики яда: снижается скорость выведения яда (К), увеличивается период полувыведения ($T_{1/2}$) и почти в 2 раза увеличивается продолжительность токсикогенной фазы.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение токсикодинамики карбоксигемоглобина и соответственно хронологии патологического процесса при отравлениях оксидом углерода на фоне алкогольного опьянения.

Для изучения патологического процесса в хронологии мы систематизировали клиническую симптоматику по времени их первичной регистрации (табл. 3).

На фоне сильного алкогольного опьянения при исходной карбоксигемоглобинемии в интервале от 30 до 40% пострадавшие впадают в тяжёлое коматозное состояние (0,44±0,04 ч), со снижением болевой чувствительности (0,62±0,036 ч) и произвольным актом мочеиспускания (0,92±0,04 ч), при этом и другие клинические симптомы возникают значительно раньше, чем у пострадавших без алкогольной интоксикации или с лёгкой формой алкогольного опьянения.

Морфологическая картина отравления оксидом углерода (при аутопсиях), как на фоне алко-

**Влияние алкоголя на хронологию основных токсических эффектов оксида углерода
при исходном уровне карбоксигемоглобина в крови 35–40 %**

Эффект	Время регистрации, час (без алкогольной интоксикации)	Время регистрации, час (лёгкая степень алкогольной интоксикации)	Время регистрации, час (сильная степень алкогольной интоксикации)
Глубокая оглушенность (n = 26)	0,50±0,01	0,53±0,02	0,44±0,04
Снижение болевой реакции (n = 42)	0,74±0,04	0,75±0,06	0,62±0,036
Аспирация рвотных масс (n = 14)	0,75±0,03	0,73±0,04	0,58±0,46
Непроизвольное мочеиспускание (n = 52)	0,81±0,06	0,81±0,04	0,76±0,06
Рвота (n = 82)	1,14±0,04	1,76±0,04	0,92±0,04
Двигательное беспокойство (n = 16)	1,42±0,15	1,43±0,18	1,36±0,20
Мышечная дрожь (n = 18)	1,52±0,11	1,50±0,16	1,36±0,14
Тремор конечностей (n = 16)	1,66±0,14	1,67±0,16	1,36±0,16
Тахикардия (n = 112)	1,75±0,14	1,76±0,16	1,65±0,14
Атаксия (n = 24)	1,71±0,12	1,68±0,16	1,54±0,26
Инъекция склер (n = 66)	1,79±0,27	1,83±0,24	1,52±0,24
Гиперемия лица (n = 53)	2,79±0,32	1,76±0,26	1,24±0,26
Адинамия (n = 12)	2,85±0,30	3,01±0,26	2,92±0,36
Слезотечение (n = 24)	2,94±0,18	2,85±0,22	2,76±0,24
Светобоязнь (n = 24)	3,01±0,41	3,12±0,46	3,12±0,34
Психомоторное возбуждение (n = 17)	3,76±0,22	3,56±0,26	2,16±0,44
Восстановление сознания (n = 22)	6,80±1,51	6,76±1,70	12,84±2,47

гольного опьянения, так и без него имеет определённый хронологический динамизм, который отчётливо прослеживается на примере тех органов и систем, которые наиболее чувствительны к действию оксида углерода. Так, морфологические изменения в ЦНС нарастали в следующей хронологической последовательности: очаговый отёк головного мозга (1,72±0,42 ч), мелкоочаговые кровоизлияния в головной мозг (3,73±0,63 ч), отёк мягких мозговых оболочек (6,29±1,50 ч), дистрофические изменения нейроцитов (8,62±2,26 ч), выраженный отёк головного мозга (9,07±1,59 ч) и некроз нейроцитов (35,75±8,46 ч).

Таким образом, стадийность патологического процесса при отравлениях оксидом углерода предполагает, что каждое последующее звено морфологической картины может возникнуть лишь на основе предыдущего. При этом интенсивность и выраженность клинических и морфологических признаков зависит как от исходного уровня карбоксигемоглобина в крови, так и степени алкогольного опьянения.

Выводы. 1. Этиловый спирт в малых количествах в крови оказывает благоприятное действие на исход отравления, а в больших концентрациях усиливает токсическое действие карбоксигемоглобина, повышая процент риска смерти.

2. Высокий уровень содержания карбоксигемоглобина в трупной крови (свыше 50%) при

сильной алкогольной интоксикации есть достоверный критерий очень короткой токсикогенной фазы, что является доказательством быстрой смерти на месте происшествия, и, напротив, сравнительно небольшие значения карбоксигемоглобина в крови и лёгкая степень алкогольного опьянения свидетельствуют о гибели пострадавшего уже вне исходного очага поражения, или требуют поиска других причин смерти.

3. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения является количественным и объективным методом оценки степени тяжести при данных сочетанных отравлениях.

Список литературы

1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
2. Бабаханян Р.В. Судебно-медицинская оценка смертельных отравлений окисью углерода // Судебно-медицинская экспертиза отравлений. — Л., 1982. — С. 62-65.
3. Вермель И.Г. О диагностике в заключении судебно-медицинского эксперта // Судебно-медицинская экспертиза, 1988. — Т. 31. — № 4. — С. 42-43.
4. Громов А.П. Курс лекций по судебной медицине. — М., 1970. — С. 30.

Переработанный экз. статьи
поступил в редакцию 03.03.09.

A.I. Iskanderov, B.A. Abdugarimov

TOXICOMETRY AT ACUTE POISONINGS BY CARBON MONOXIDE AGAINST THE BACKGROUND OF ALCOHOLIC INTOXICATION

Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Data are presented on the definition of general carbon monoxide toxicity taking into account gender, age and different stages of alcohol intoxication as a background; were investigated concentration thresholds of clinical and morphological characteristics of carboxyhemoglobin in combination with alcoholic intoxication; an expert assessment of carbon monoxide toxicokinetics against the background of alcoholic intoxication is presented. In the course of the investigations, informative clinical and morphological signs of carbon monoxide poisoning were determined, as well as main characteristics of carboxyhemoglobin kinetics and sequence of clinical and morphological effects of the poison against the background of alcoholic intoxication. The data received allow to establish the direct cause of death at poisoning by carbon monoxide and ethanol.

УДК [615.916:546.48].085.356

В.О. Кобялко, Э.Б. Мирзоев, О.А. Губина, Н.А. Фролова, А.Д. Мельник

ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И МЕТАЛЛОТИОНЕИНОВ В ОРГАНАХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ КАДМИЯ

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии РАСХН, Обнинск

Применение дигидрохверцетина и аскорбиновой кислоты у крыс, подвергнутых хроническому воздействию кадмия, способствует снижению токсического действия металла на организм за счет ингибирования интенсивности свободнорадикального перекисного окисления липидов и индукции синтеза металлотиионеинов. У экспериментальных животных отмечено снижение концентрации кадмия в печени и почках, что свидетельствует об усилении его экскреции из организма.

Ключевые слова: кадмий, печень, почки, металлотиионеины, малоновый диальдегид.

Введение. Техногенное загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами, в частности кадмием, оказывает негативное влияние на млекопитающих [10]. Наиболее ранними реакциями организма при воздействии кадмия являются модификация интенсивности свободнорадикального перекисного окисления липидов и индукция синтеза металлотиионеинов (МТ) [12, 14]. МТ – низкомолекулярные белки, которые синтезируются преимущественно в печени и почках, выполняют функции детоксификации и действуют как ловушки для свободных радикалов, предотвращая повреждение внутриклеточных структур [13].

Избыточное накопление кадмия в критических органах (печень, почки) обусловлено высокой кумулятивной способностью и низкой скоростью экскреции из организма [11]. Преодоление пороговых концентраций эффективно связывания ионов кадмия с внутриклеточными белками, главным образом МТ, реализуется в развитии токсических эффектов [8]. В связи с

этим обеспечение устойчивости организма млекопитающих при хроническом воздействии кадмия может быть реализовано за счет ускорения процесса его выведения и снижения уровня повреждений наиболее чувствительных систем. На наш взгляд перспективным является использование биофлаваноидов, которые обладают ярко выраженной антиокислительной активностью и способны связывать ионы металлов [6, 7]. Среди этих веществ большой интерес вызывает дигидрохверцетин (ДКВ), обнаруженный в древесине некоторых пород хвойных деревьев [4, 5].

Целью настоящей работы стало исследование влияния дигидрохверцетина и аскорбиновой кислоты на содержание малонового диальдегида и металлотиионеинов в органах крыс, подвергнутых хроническому воздействию кадмия.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 19 крысах (самках) линии «Вистар» в условиях вивария Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии

Содержание кадмия в органах и выживаемость гепатоцитов крыс через 60 суток применения ДКВ и АК

Группа животных	Концентрация кадмия, мг/кг ткани		Живые гепатоциты, %
	печень	почки	
<i>Контроль</i>			
И + В	0,008±0,001	0,178±0,011	52,2±0,4
Cd + В	0,042±0,004*	0,373±0,006*	37,7±0,2*
<i>Опыт</i>			
И + А	0,011±0,001	0,165±0,009	55,5±2,4
Cd + А	0,032±0,003*+	0,306±0,015*+	52,5±2,6+

РАСХН. Животных содержали на стандартном рационе ООО «МЭСТ» (ГОСТ Р 50258-92) согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). Возраст крыс составлял 11 месяцев, живая масса – 270±25 г.

Хроническое воздействие в антенатальный и постнатальный периоды развития животных моделировали путем замены питьевой воды раствором нитрата кадмия в концентрации 0,1 мг/л, что соответствовало 100 ПДК (ГОСТ 2874-82). Для этого за месяц до спаривания и в течение всего срока беременности родители подопытных крыс получали питьевую воду с кадмием (воздействие в антенатальный период развития). Аналогичный раствор экспериментальные животные получали в течение 11 месяцев постнатального периода развития.

У интактных и подвергнутых хроническому воздействию кадмия крыс образцы органов отбирали до (исходные данные) и через 60 суток применения ДКВ и аскорбиновой кислоты

(опыт). Контролем служили интактные и контаминированные животные, получавшие «чистую» питьевую воду. Каждая экспериментальная точка объединяла данные от 3–4 особей. Отбор образцов органов проводили у крыс, усыпленных нембуталовым наркозом, в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными.

В работе применяли антиоксидантный препарат природного происхождения, флавокон (фирмы «Биофлакон», Россия) и аскорбиновую кислоту (фирмы «Serwa», Германия). Флавокон был получен из экстракта сибирской лиственницы (*Larix sibirica* Ledeb) и содержал 90% дигидрокверцетина. Данные препараты растворяли в воде в концентрациях: ДКВ – 0,25 мг/мл, аскорбиновая кислота (АК) – 1 мг/мл.

В тканях печени и почек оценивали содержание малонового диальдегида (МДА), металло-тионеина (МТ) и кадмия. Концентрации МДА и кадмия определяли методом спектрометрии [1, 3], а содержание металло-тионеинов (МТ) – радиохимическим методом [9], который основан на замещении ионов металлов, хелатированных в МТ, радионуклидом ^{109}Cd . Жизнеспособность гепатоцитов определяли в тесте с трипановым синим. Для этого навеску ткани печени подвергали «мягкой» гомогенизации в фосфатно-соле-

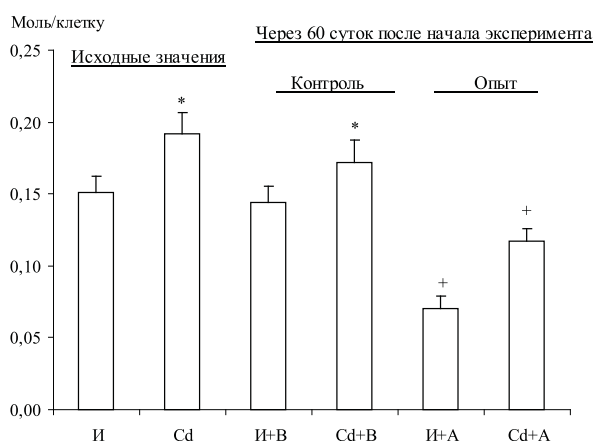


Рис. 1. Содержание МДА в печени крыс

Здесь и на рис. 2 и в табл.: И – интактные, Cd – хроническое воздействие кадмия, В – «чистая» питьевая вода, А – раствор ДКВ и АК

* – различия достоверны относительно интактных животных, $p < 0,05$; + – относительно контроля; $p < 0,05$

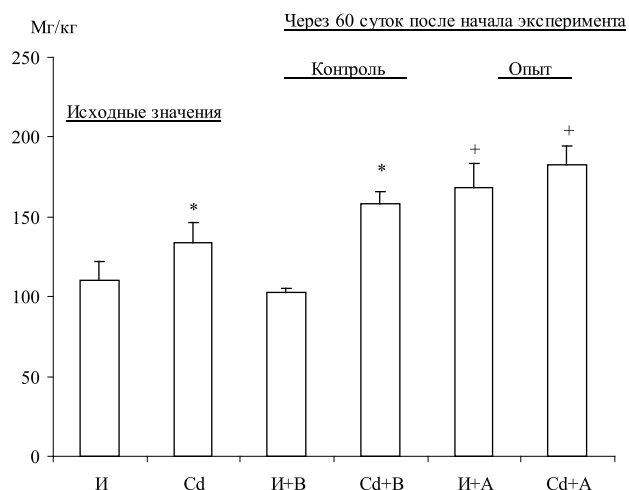


Рис. 2. Содержание МТ в печени крыс

вом буферном растворе (рН 7,4) при $t \infty 4^{\circ}\text{C}$. Гомогенат фильтровали через 2 слоя капроновой сетки и в полученной суспензии подсчитывали количество гепатоцитов, учитывая живые и мертвые клетки по исключению добавленного 0,2 % раствора красителя.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики и различия значений считали достоверными при $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение. При хроническом воздействии кадмия отмечали повышение концентрации МДА в печени крыс (рис. 1). Использование раствора ДКВ и АК снижало уровень МДА в клетках печени интактных и подвергнутых хроническому воздействию кадмия животных при отсутствии существенных отклонений у контроля. В почках подобной реакции не регистрировали (данные не представлены).

Определение содержания МТ в печени крыс, до начала эксперимента, обнаружило достоверное увеличение показателя у животных, подвергнутых хроническому воздействию кадмия (рис. 2). Через 60 суток исследования у контрольных крыс не регистрировали изменения синтеза белка относительно исходных значений. В то же время использование раствора ДКВ и АК приводило к возрастанию уровня МТ в печени как интактных, так и контаминированных животных ($p < 0,05$).

Хроническое воздействие кадмия характеризуется накоплением металла в органах и тканях. Экспериментальное подтверждение этого нами было получено при определении концентрации металла в органах крыс через 60 суток исследования (табл.). В печени и почках животных, подвергнутых хроническому воздействию токсиканта, содержание кадмия сохранялось в 5 и 2 раза выше, чем у интактных, соответственно. Напротив, использование питьевой воды с ДКВ и АК уменьшало содержание кадмия в почках на 30 %, а в печени на 27 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты демонстрируют увеличение концентрации МДА в тканях печени крыс, подвергнутых хроническому воздействию кадмия, и свидетельствуют об активации интенсивности процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов. Вероятно, модификация данного процесса обусловлена истощением пула естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола) и снижением активности ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы) [15]. Применение питьевой воды с ДКВ и АК достоверно снижало содержание МДА в тканях печени интактных и контаминированных животных. Кроме того, отмечалась индукция синтеза МТ, которые также обладают антиокислительными свой-

ствами [13]. Следовательно, активация окислительных процессов у крыс, индуцированная токсическим действием кадмия, предотвращается использованными препаратами. Необходимо подчеркнуть тот факт, что ДКВ и АК способствовали усилению выведения кадмия из органов крыс и снижению его токсических эффектов. Это подтверждают результаты определения концентрации кадмия в органах и жизнеспособности гепатоцитов, которая достоверно возросла на 15 % (табл.).

Выводы. 1. Применение ДКВ и АК способствует снижению токсического действия кадмия за счет ингибирования интенсивности свободнорадикального ПОЛ и индукции синтеза МТ. 2. Отмечается снижение концентрации кадмия в печени и почках, что свидетельствует об усилении его экскреции из организма.

Список литературы

1. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело, 1985. — № 1. — С. 60-61.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учебное пособие для биол. спец. вузов -4-изд., перераб. и доп. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
3. Обухов А.И., Плеханова И.О. Атомно-абсорбционный анализ в почвенно-биологических исследованиях. — М.: Изд-во МГУ, 1991. — 184 с.
4. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина // Биофизика, 1996. — Т. 41. — № 3. — С. 620-624.
5. Afanas'ev I.B., Dorozhko A.I., Brodskii A.V. et al. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation // Biochem. Pharmacol., 1989. — V. 38. — P. 1763-1769.
6. Brown J., Khord H., Hider R. et al. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu^{2+} ions: implications for their antioxidant properties // Biochem. J., 1998. -V. 330. — P. 1173-1178.
7. Whalley C.V., Rankin S.M., Hault J.R. et al. Flavonoids inhibit the antioxidative modification of low density lipoproteins // Biochem. Pharmacol., 1990. — V. 39. — P. 1743-1749.
8. Dudley R.E., Gammal L.M., Klaassen C.D. Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic cadmium metallothionein in nephrotoxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985. — V. 77. — P. 414-426.
9. Eaton D.L., Toal B.F. Evaluation of the Cd/Hemoglobin affinity assay for the rapid determination of metallothionein in biological tissues // Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982. — V. 66. — P. 134-142.
10. Goering P.L., Waalkes M.P., Klaassen C.D. Cadmium toxicity. In Handbook of Experimental Pharmacology; Toxicology of Metals, Biochemical Ef-

fects (R.A. Goyer and M.G. Cherian, Eds.). Springer-Verlag, New York, 1994. — P. 189-214.

11. Goyer R.A., Cherian M.G. Toxicology of metals: biochemical aspects // In: Handbook of Experimental Pharmacology. New York: Springer-Verlag, 1995. — V. 115. — P. 189-213.

12. Hussain T., Shukla G., Chandra S. Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: In vivo and in vitro studies // Pharmacology and Toxicology, 1987. — V. 60. — P. 355-358.

13. Klaassen C., Liu J., Choudhuri S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmi-

um toxicity // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol., 1999. — V. 39. — P. 267-294.

14. Sarkar S., Yadav P., Bhatnagar D. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants // Trace Elem. Med. Biol., 1997. — № 11. — P. 8-13.

15. Schaich K.M. Metals and lipid oxidation. Contemporary issues // Lipids, 1992. — V. 27. — № 3. — P. 209-218.

Переработанный экземпляр статьи
поступил в редакцию 14.05.09.

V.O. Kobyalko, E.B. Mirzoyev, O.A. Gubina, N.A. Frolova, A.D. Melnik

IMPACT OF DIHYDROQUERCETIN AND ASCORBIC ACID ON THE CONTENT OF MALONIC DIALDEHYDE AND METALLOTHIONEINS IN THE RATS ORGANISM EXPOSED TO A CHRONIC EFFECT OF CADMIUM

All-Russian Research Institute of Agricultural Radiology and Agroecology,
Russian Academy of Agricultural Sciences, Obninsk

The use of dihydroquercetin and ascorbic acid with rats exposed to a chronic impact of cadmium contributes to the attenuation of metal toxic exposure on account of inhibiting the intensity of free radical lipid peroxidation and induction of metallothioneins syntheses. A lowering of cadmium concentration in liver and kidneys was noted in laboratory animals which testifies the strengthening of its excretion from the their organisms.

УДК 616-008.922.1-008.64-092

О.Н. Олейникова¹, Л.М. Макарова¹, В.Е. Погорельный¹,
С.Я. Скачилова², Л.Н. Сернов², О.Г. Кесарев²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТАУРИНА, ПРОИЗВОДНОГО ЕГО МАГНИЕВОЙ СОЛИ И МАГНИЙ СУЛЬФАТА НА УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИПОКСИИ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹Пятигорская государственная фармацевтическая академия

²ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
Старая Купавна, Московская обл.

Проведено изучение антигипоксической активности производного магниевого соли таурина в сравнении с таурином и магнием сульфатом в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг. Выявлена способность нового производного магниевого соли таурина повышать устойчивость организма при моделировании гемической, гистотоксической и гиперкапнической гипоксии, превосходящая активность таурина и магний сульфата. Полученные данные свидетельствуют о перспективности внедрения производного магниевого соли таурина для профилактики экзогенных интоксикаций, связанных с нарушением кислородного обмена в тканях и органах.

Ключевые слова: гипоксия, антиоксидантная активность, таурин, магневая соль таурина, магний.

Введение. Известно, что типовым процессом, сопровождающим патологические изменения в организме, являются гипоксии различного генеза. Дефицит кислорода в клетке приводит к нарушению метаболических процессов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях,

что может повлечь за собой необратимые изменения в организме [1, 2]. В связи с этим очевидна значимость поиска и изучения антигипоксантов, повышающих устойчивость организма к кислородной недостаточности. Одним из основных звеньев гипоксического повреждения явля-

Антигипоксическая активность таурина, магниевой соли таурина и магний сульфата

Препарат	Доза, мг/кг	Время жизни животных, мин		
		гемическая гипоксия	гистотоксическая гипоксия	гиперкапническая гипоксия
Контроль		33,3±1,20	12,2±0,08	26,2±1,43
Таурин	1	36,1±3,37	16,7±1,10*	25,4±1,62*
	10	34,5±2,59	18,2±0,45*	30,4±1,64
	50	38,5±0,99*	14,3±0,35*	22,3±0,66*
	100	37,4±2,33	13,2±1,18	22,3±0,22*
Контроль		31,3±1,51	19,1±0,66	25,4±1,19
Магний сульфат	1	52,4±3,32*	18,4±1,13	27,1±0,85
	10	42,0±1,44*	13,3±0,96*	24,3±0,92
	50	45,2±2,21*	14,2±1,31*	31,5±0,55*
	100	55,4±1,96*	17,3±0,34*	26,2±0,36
Контроль		11,0±0,22	4,0±4,00	20,6±0,70
Магниевая соль	1	12,3±0,89	10,0±0,80*	27,2±1,20*
	10	11,2±0,93	9,2±1,00*	22,1±1,20*
	50	26,6±3,31*	9,4±1,20*	23,0±0,40
	100	19,2±1,33*	10,3±0,70*	22,4±0,80

Примечание. Здесь и на рис. 1–3: * – обозначены статистически значимые отклонения ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

ется накопление ионов кальция в плазме клеток [3]. Учитывая, что магний это антагонист кальция и то, что важнейшим свойством аминокислоты таурина является его способность регули-

ровать концентрацию внутриклеточного кальция, представляет интерес оценить возможность применения магниевой соли таурина, синтезированной в ОАО ВНЦ БАВ в качестве средства

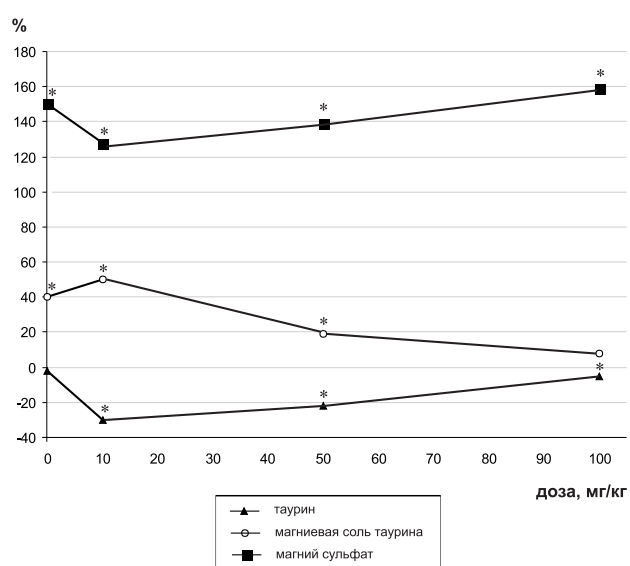


Рис. 1. Время жизни животных (%) по сравнению с контролем под действием таурина (1), магний сульфата (2) и магниевой соли таурина (3) на модели гистотоксической гипоксии

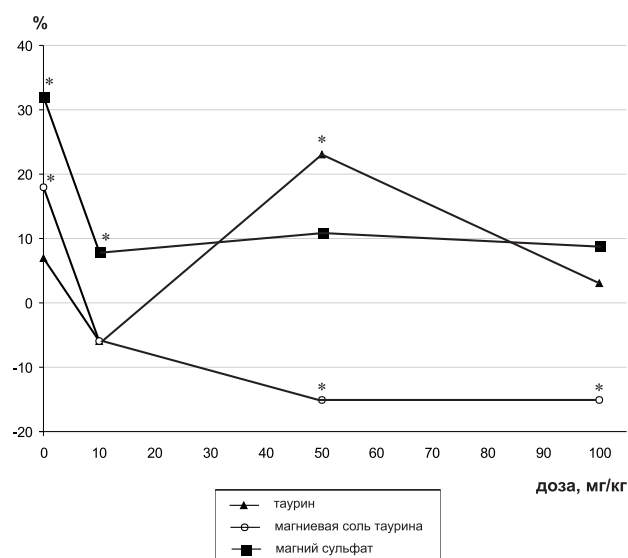


Рис. 2. Время жизни животных (%) по сравнению с контролем под действием таурина (1), магний сульфата (2) и магниевой соли таурина (3) на модели гиперкапнической гипоксии

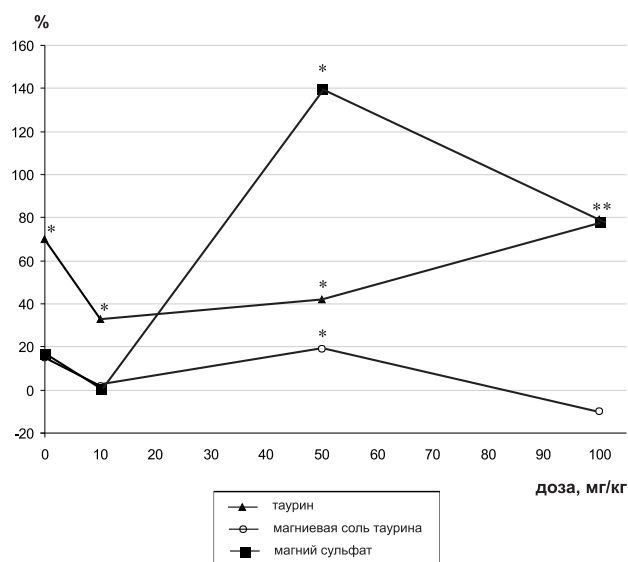


Рис. 3. Время жизни животных (%) по сравнению с контролем под действием таурина (1), магний сульфата (2) и магниевой соли таурина (3) на модели гемической гипоксии

коррекции состояний, сопровождающихся дефицитом кислорода [4, 5].

Целью проведённых исследований явилось экспериментальное изучение антигипоксической активности магниевой соли таурина в разных дозах в сравнении с таурином и сульфатом магния, которые являются составляющими изучаемого соединения.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 180 половозрелых беспородных белых мышах-самцах массой 18–20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Поставленная цель достигалась путём исследования антигипоксической активности экспериментально подобранных доз магниевой соли таурина (1, 10, 50, 100 мг/кг) на моделях гемической (нитрит натрия, 200 мг/кг), гиперкапнической (гермообъём, 250 см³), гистотоксической (натрия нитропруссид, 20 мг/кг) гипоксии [8]. Соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования гипоксии. Контрольной группе животных вводили изотонический раствор натрия хлорида. Критерием антигипоксической активности явилось увеличение продолжительности жизни мышей (в %) относительно контрольной группы. Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При исследовании эффективности применения соединений на модели гемической гипоксии было установлено, что наиболее выраженное действие оказывает магниева соль таурина в дозах 50 и 100 мг/кг, увеличивая время жизни животных на 141,2 и

74,4% соответственно. Профилактическое введение магний сульфата оказалось одинаково эффективным в дозах 1 и 100 мг/кг, пролонгируя продолжительность жизни экспериментальных животных на 67,2% относительно контрольной группы. Применение таурина во всех исследуемых дозах не оказывает значимого влияния при данной модели гипоксии.

Высокая противогипоксическая активность магниевой соли таурина выявлена при моделировании гистотоксической гипоксии во всех исследуемых дозах, устойчивость мышей к воздействию токсического агента повышалась более, чем на 130% относительно контроля. А наиболее эффективными дозами следует считать 1 и 100 мг/кг, которые увеличивали время жизни на 157,5 и 150% соответственно. Интересно отметить, что введение магний сульфата во всех исследуемых дозах даёт отрицательный результат. Введение таурина статистически значимо увеличивало время жизни мышей в малых дозах — 1 и 10 мг/кг, повышая устойчивость животных к воздействию нитропруссид натрия на 36,8 и 45,3% соответственно.

При моделировании гиперкапнической гипоксии установлено, что таурин эффективен лишь в одной дозе — 10 мг/кг, он увеличивал устойчивость животных к дефициту кислорода в условиях данной гипоксии на 15,8%. Введение таурина в остальных дозах оказалось абсолютно неэффективным и даже приводило к уменьшению времени жизни до 13,6%. Профилактическое применение магниевой соли таурина и магний сульфата в условиях «баночной пробы» оказывало достоверно значимый эффект лишь в одной дозе — 1 и 50 мг/кг соответственно, увеличивая продолжительность жизни мышей до 17 и 24% относительно контрольной группы.

Заключение. Изменение структуры таурина путём введения молекулы магния существенным образом изменяет противогипоксическую активность данной аминокислоты в сторону значительного её увеличения на моделях гистотоксической (во всех исследуемых дозах) и гемической (в дозах 50 и 100 мг/кг) гипоксии. Полученные данные позволяют рассматривать магниевою соль таурина как перспективное средство профилактики нарушений кислородного обмена, обусловленных воздействием метгемоглобинообразователями и факторами, приводящими к тканевой гипоксии.

Список литературы

1. Безенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии // Фундаментальные исследования. Медицинские науки, 2006. — № 1. — С. 17-21.

2. **Иванская Н.Н.** Состояние про- и антиоксидантной систем печени при циркуляторной гипоксии // *Материалы международного молодёжного медицинского конгресса: Санкт-Петербургские научные чтения.* — СПб., 2005. — С. 130.

3. **Виноградов В.М., Урюпов Ю.Ю.** Гипоксия как фармакологическая проблема // *Фармакология и токсикология, 1985.* — № 4. — С. 9-20.

4. *Терапия магниуморатом. Таблетки Магнерот / Научный обзор, 2001.* — 32 с.

5. **Елизарова Е.П.** Дибикор. О клинических эффектах препарата дибикор при сердечной недостаточности, гликозидной интоксикации и сахар-

ном диабете типа 1 и 2, и о таурине: пособие для врачей. — М., 2006. — 40 с.

6. *Правила доклинических исследований безопасности и эффективности фармакологических веществ (Правила качественной лабораторной диагностики в РФ — G < P или РДИ): руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Сост.: Т.А. Гуськова и др. — М.: ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000.* — С. 7-24.

Материал поступил в редакцию 10.11.08.

O.N. Oleynikova¹, L.M. Makarova¹, V.Ye. Pogoreliy¹, S.Ya. Skachilova², L.N. Sernov², O.G. Kesarev²

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF TAURINE, ITS MAGNESIUM SALT DERIVATIVE AND MAGNESIUM SULFATE ON THE RESISTANCE TO HYPOXIA OF DIFFERENT ETIOLOGY

¹Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

²All-Russian Scientific Centre for Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow Region

The anti-hypoxic activity of a derivative of taurine magnesium salt, as compared to taurine and magnesium sulfate, in doses of 1; 10; 50 and 100 mg/kg was studied. The ability of a new derivative of taurine magnesium salt to increase the resistance of the organism was revealed as exceeding the activity of taurine and magnesium sulfate using the modeling of hemic, histotoxic and hypercapnic hypoxia. The data acquired confirm as promising the implementation of the derivative of taurine magnesium salt to prevent exogenous intoxications linked to the disturbance of oxygen metabolism in tissues and organs.

УДК [615.916:546.49].036.12

Н.В. Лобус*

РОЛЬ ЛИНЬКИ В ПРОЦЕССЕ ВЫВЕДЕНИЯ РТУТИ ИЗ ОРГАНИЗМА РЕЧНОГО РАКА *ASTACUS LEPTODACTYLUS L.* ПРИ ЕЕ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТУПЛЕНИИ С КОРМОМ

Институт биологии внутренних вод РАН им. И.Д. Папанина, пос. Борок, Ярославская обл.

Изучены особенности распределения ртути по органам и тканям речного рака *Astacus leptodactylus L.* Показано, что, как при низких, так и при более высоких уровнях содержания металла в корме, основное накопление происходит в мышечной ткани. На последовательных стадиях линочного цикла (A₁-C₃, C₄, E) определено содержание Hg в экзоскелете и экзувии речного рака. Получены две доза-зависимые реакции на выведение металла из организма животных. Низкие концентрации ртути в экзувиальных структурах свидетельствует об отсутствии у речного рака *A. leptodactylus L.* интенсивных процессов выведения металла.

Ключевые слова: распределение и выведение ртути, линька, ракообразные.

Введение. Ртуть является одним из наиболее опасных загрязняющих веществ. В отличие от других тяжелых металлов она способна мигрировать в водных экосистемах по трофическим цепям [5], увеличивая содержание в каждом последующем звене и достигая в рыбе уровней [6], оказывающих негативное воздействие на животных и человека [1, 4].

Изучение основных закономерностей накопления неорганических форм металла и распределения по различным органам и тканям проводилось неоднократно, как в острых, так и хронических экспериментах преимущественно на позвоночных животных [2]. Вместе с тем, ртуть, присутствующая в тканях рыб и вторично поступающая после их естественной гибели в водную экосистему, на 95% представлена метилированными формами [3]. Органические соедине-

* фрагмент диссертационной работы

ния металла представляют большую опасность для гидробионтов. Особенности их накопления, распределения в организме животных разных таксономических групп и механизмы выведения практически не изучены.

Цель работы – выявить основные закономерности распределения органических соединений Hg по органам и тканям пресноводного рака *Astacus leptodactylus* L. при хроническом алиментарном поступлении в организм животного; оценить роль линьки, как одного из возможных путей её выведения.

Материалы и методы исследований. Исследования проводили на одноразмерных самках пресноводного рака *A. leptodactylus* L. массой $24,5 \pm 1,3$ г. Животные были выловлены из озера Санхар Владимирской области и помещены в 2 аквариума объемом 150 л с отстоянной водопроводной водой по 15 экземпляров в каждый. Период адаптации к лабораторным условиям составил 7 суток. Длительность эксперимента составила 14 месяцев, в течение этого времени контролировали величину pH (7,0–7,6) и температуру воды (17,5–21,5 °C). Концентрация кислорода была на уровне насыщения при данных параметрах среды.

В качестве источника ртути использовали фарш из мышечной ткани рыб, выловленных из Рыбинского водохранилища. Концентрация металла в корме составила 0,2 мг/кг и 1,5 мг/кг сухой массы из мышц плотвы *Rutilus rutilus* L. (I-ый вариант) и окуня *Perca fluviatilis* L. (II-ой вариант), соответственно. Фарш вносили в аквариумы два раза в неделю.

Биологическая особенность ракообразных, наружный покров которых состоит из твердо-

го экзоскелета, заключается в скачкообразном росте с одновременным сбрасыванием старого панциря (линька). Цикл линьки разделен на пять этапов (А, В, С, D, E) с дальнейшим подразделением в пределах каждой стадии. Определяли содержание ртути в наружном покрове раков в период постлиньки (стадии А₁-С₃) – в этот момент кутикула очень тонкая, начинается кальцификация и пигментация слоев; в период межлиньки (стадия С₄) – кутикула имеет четыре полных слоя, полностью кальцинирована и в оставшемся после линьки экзоскелете (экзувий) – стадия E [7]. За весь период исследований каждая особь дала две генерации линьки.

До начала эксперимента (на стадии С₄ линичного цикла) определили содержание Hg в мышцах и карапаксе раков. По окончании для анализа брали образцы различных органов и тканей животных: мышцы (хвостовой мускул), жабры, зеленая железа, гепатопанкреас, желудок, карапакс, гемолимфа. Определение металла в зеленой железе осуществляли в интегральной пробе. Образцы взвешивали и высушивали при температуре +39 °C до постоянного веса.

Общее содержание ртути определяли методом атомной абсорбции холодного пара на анализаторе «ЮЛИЯ–5К» с использованием резонансной линии 253,7 нм. В качестве восстановителя применяли раствор SnCl₂. Анализируемые образцы биологического материала подвергали мокрому озолению в смеси концентрированных H₂O₂ и HNO₃ (в соотношении 1:1). Полученный раствор охлаждали и доводили до объема 25 мл бидистиллированной водой.

В качестве эталона сравнения использовали сертифицированный биологический материал Dogm-II (мышцы акулы) со стандартным содержанием металла, полученный из Института химии окружающей среды (Канада). В каждой серии определенный обязательно присутствовала холостая проба.

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ STATGRAPHICS Plus 6.0. и представляли в виде средних значений и их ошибок ($\bar{x} \pm m\bar{x}$). Достоверность различий оценивали, используя метод дисперсионного анализа (ANOVA, LSD–тест) при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средняя концентрация ртути в мышечной ткани и карапаксе у животных до начала эксперимента составила $0,30 \pm 0,07$ и $0,05 \pm 0,02$ мг/кг сухой массы, соответственно. Достоверная положительная зависимость накопления металла в мышцах раков от массы тела носила линейный характер ($r^2 = 0,9$; $p < 0,01$).

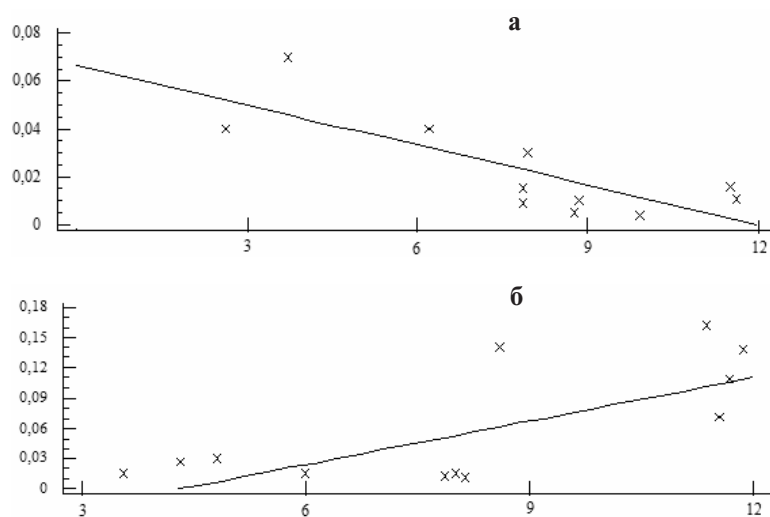


Рис. 1. Зависимость содержания ртути в экзувии раков от длительности их питания ртутьсодержащим кормом

По оси Y – концентрация ртути мг/кг сухой массы, оси X – длительность питания (месяцы).

а – содержание металла в корме 0,2 мгHg/кг сухой массы, $r^2 = 0,78$; $p < 0,01$

б – содержание металла в корме 1,5 мгHg/кг сухой массы, $r^2 = 0,71$; $p < 0,01$

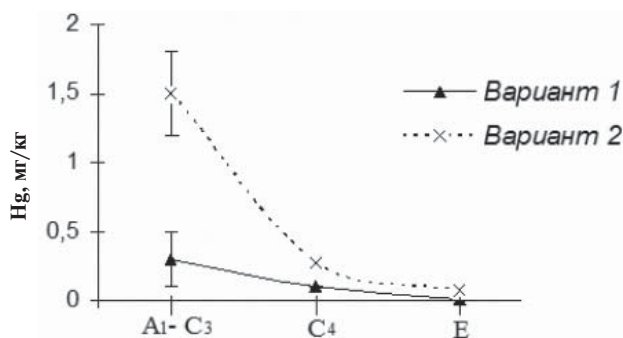


Рис. 2. Концентрации Hg в экзоскелете речного рака на разных стадиях линичного цикла

По оси Y – концентрация ртути мг/кг сухой массы, оси X – стадия линичного цикла

В течение всего эксперимента каждая особь линяла два раза. В варианте с низким и высоким уровнем металла в корме средняя концентрация Hg в экзувии после первой линьки (через 2–6 мес.) не различалась и составила 0,03 мг/кг. После второй линьки (через 10–12 мес.) концентрация ртути в сбрасываемых покровах в 1 и 2 вариантах составила $0,01 \pm 0,001$ и $0,08 \pm 0,005$ мг Hg/кг сухой массы, соответственно (различия достоверны при $p < 0,05$).

Содержание Hg в экзувии зависело от ее количества, поступающего с пищей. При длительном кормлении раков фаршем с низким содержанием ртути ее концентрация в экзувии достоверно снижалась (рис. 1а), а с высоким содержанием металла – увеличивалась (рис. 1б).

В обоих вариантах эксперимента выявлено значительное снижение концентрации ртути в экзоскелете раков на последовательных стадиях (от A₁ к E) линичного цикла (рис. 2).

Линька у ракообразных не является экскреторным процессом. На стадии поздней предлиньки от 20 до 80 % кутикулы реабсорбируется в организм животных [7]. Уменьшение содержания Hg в экзоскелете раков на последовательных стадиях линичного цикла, вероятно, осуществляется за счет обратного всасывания металла, ассоциированного с органическими веществами, входящими в состав кутикулы и последующем его перераспределении в пользу мышечной ткани. Концентрация ртути в карапаксе (на ста-

дия C₄ линичного цикла) составляла 15–20 % от уровня ее содержания в мышцах у животных до начала эксперимента и не превышала 1 % у особей в обоих вариантах опыта через 14 месяцев.

По окончании эксперимента средняя масса исследованных животных достоверно не отличалась и составила $32,0 \pm 3,6$ г в варианте I (низкое содержание Hg в корме) и $32,7 \pm 1,4$ г в варианте II (высокое содержание Hg в корме). Распределение ртути в организме раков в обоих вариантах опыта имело одинаковый характер. По мере убывания содержания металла органы и ткани животных располагались в следующем порядке: мышечная ткань > зеленая железа > жабры > желудок > гепатопанкреас > карапакс > гемолимфа (табл.). По сравнению с исходным значением (0,3 мг Hg/кг сухой массы) концентрация ртути в мышцах увеличилась в варианте I в 24 раза, в варианте II в 78 раз. Это может быть связано с повышенным содержанием в мышечной ткани тиоловых групп белков (-SH), к которым ртуть обладает высоким сродством [1]. В обоих вариантах эксперимента зависимость накопления Hg в мышцах животных от длительности питания ртутьсодержащим кормом более выражена при экспоненциальной модели и достоверно описывается уравнениями регрессии вида:

$$y = \exp(0,00753701 \cdot x \infty 1,093);$$

$$r^2 = 0,97; p < 0,01 \text{ (ртуть в корме } 0,2 \text{ мг/кг)}$$

$$y = \exp(0,00515399 \cdot x + 0,967);$$

$$r^2 = 0,88; p < 0,01 \text{ (ртуть в корме } 1,5 \text{ мг/кг)}$$

При длительном поступлении Hg с пищей в организм речного рака происходит многократное увеличение ее содержания в мышечной ткани. Использование в аквакультуре рыбосодержащих кормов может привести к значительному накоплению металла в беспозвоночных и представлять серьезную опасность для человека при их употреблении в пищу. В связи с этим необходимо проведение санитарно-токсикологического контроля при выращивании кормовых ракообразных (речные раки, креветки).

Заключение. В процессе формирования экзоскелета речного рака *A. leptodactylus* L. концентрация Hg в нем максимальная. В ходе линичного цикла (от стадии A₁ к E) происходит постепенное

Таблица

Содержание ртути (мг/кг сухой массы) в органах и тканях пресноводного рака *Astacus leptodactylus* L. в конце эксперимента на стадии C₄ линичного цикла

Мышцы	Зеленая железа	Жабры	Желудок	Гепатопанкреас	Карапакс	Гемолимфа, мкг/л
<i>Содержание ртути в корме 0,2 мг/кг</i>						
7,3±0,5*	5,0	2,4±0,2*	1,0±0,1*	0,7±0,03*	0,1±0,002*	23,0±7,3*
<i>Содержание ртути в корме 1,5 мг/кг</i>						
2,30±4,1**	10,0	7,5±0,7**	4,2±0,2**	3,6±0,6**	0,3±0,02**	25,0±8,5*

Примечание. *,** – различия достоверны при $p < 0,05$

уменьшение ее содержания. Несмотря на восьмикратное различие в уровне металла в экзuviaльных структурах после второй линьки, абсолютные значения крайне малы. Поэтому процесс линьки не способствует интенсивному выведению соединенной ртути из организма животных. При длительном поступлении Hg с кормом основным местом ее депонирования является мышечная ткань.

Список литературы

1. **Немова Н.Н.** Биохимические эффекты накопления ртути в рыбе. — М.: Наука, 2004. — 315 с.
2. **Пономаренко А.М., Степанова Н.Ю., Латыпова В.З. и др.** Особенности распределения ртути в тканях и органах рыб в модельном эксперименте // *Токсикологический вестник*, 2007. — № 1. — С. 22-25.
3. **Bloom N.S.** On the chemical form of mercury in edible fish and marine invertebrate tissue // *Canad. J. Fish. Aquat. Sci.*, 1992. — V. 49. — P. 1010-1017.
4. **Ehmann W.D., Kasarskis E.J., Markesbery W.R.** Mercury imbalances in Patients with neurodegenerative diseases // *Mercury pollution: integration and*

synthesis. Boca Ration, Florida: Lewis Publ., 1994. — P. 651-663.

5. **Cossa D., Mason R., Fitzgerald W.** Chemical speciation of mercury in a Meromictic lake // *Mercury pollution: integration and synthesis. Boca Ration, Florida: Lewis Publ., 1994. — P. 57-67.*

6. **Haines T.A., Komov V.T., Jogoe C.H.** Lake acidity and mercury content of fish in Darwin National Reserve, Russia // *Environ. Pollut.*, 1992. — № 78. — P. 107-112.

7. **Roer R., Dillaman R.** The structure and calcification of the Crustacean cuticle // *Symposium on Mechanisms of calcification in biological systems. — Philadelphia, 1983. — P. 322-338.*

8. **Simon O., Boudou A.** Simultaneous experimental study of direct and indirect plus trophic contamination of the crayfish *Astacus astacus* by inorganic mercury and methylmercury // *Environ. Toxicol. and Chem.*, 2000. — V. 20. — № 6. — P. 1206-1215.

Переработанный экз. статьи
поступил в редакцию 02.02.09.

N.V. Lobus

THE ROLE OF COAT CHANGING IN THE PROCESS OF EXTRACTING MERCURY FROM THE ORGANISM OF THE CRAWFISH *ASTACUS LEPTODACTYLUS L.* AT ITS CHRONIC UPTAKE WITH FEED

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

Specificities of the distribution of mercury in the organs and tissues of the crawfish *Astacus Leptodactylus L.* were studied. It was shown that at both low and higher levels of the metal content in feed the main accumulation takes place in muscular tissues. The content of Hg in the exoskeleton and exuvium of the crawfish was established at the consequent stages of the coat changing cycle (A1-C3, C4, E). Two dose-dependent responses to the extraction of the metal from the animals organisms were established. Low concentrations of mercury in exuvium structures show the absence of intensive processes of metal extracting in *Astacus Leptodactylus L.*

УДК [615.91:632.954].08

В.Н. Ракитский, Н.С. Белоедова*

ТОКСИЧНОСТЬ И ОПАСНОСТЬ ГЕРБИЦИДОВ – ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

ФГУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
НИИ гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, Москва

Проанализированы результаты санитарно-токсикологических исследований по оценке токсичности и опасности ряда соединений, относящихся к химическому классу сульфонилмочевин. Вещества оценивали по параметрам острой, подострой и хронической токсичности, кумулятивному, сенсibiliзирующему, раздражающему, онкогенному, мутагенному, эмбриотоксическому, тератогенному действиям и репродуктивной токсичности.

Ключевые слова: гербициды, производные сульфонилмочевины, токсичность, отдаленные эффекты.

Введение. Важным приемом повышения урожайности сельскохозяйственных культур является регулирование сорного ценоза с использованием гербицидов. Значительный прогресс до-

стигнут с появлением нового класса гербицидов – производных сульфонилмочевины. Сульфонилмочевины как гербицидный класс были открыты на фирме Дюпон доктором Дж. Левитом в 70-х годах. Механизм действия пестицидов на основе сульфонилмочевин заключается, по

* фрагмент диссертационной работы

мнению Дж. Левитта, в подавлении энзима ацетоллактатсинтетазы, имеющегося только у растений, что является основной причиной высокой избирательности их действия и может в определенной степени объяснить их низкую токсичность и опасность для всех нерастительных организмов, включая теплокровных [12].

Эта группа гербицидов развивалась очень быстро: в настоящее время зарегистрировано более 30 сульфонилмочевинных препаратов, созданных на основе 20 действующих веществ. Высокая гербицидная эффективность соединений этого класса, малые нормы расхода, способствующие снижению химической нагрузки на окружающую среду в сочетании с низкой токсичностью для теплокровных свидетельствуют об их перспективности. Однако препараты этого класса весьма чувствительны к особенностям почв, погодным условиям, ботаническим характеристикам культурных и сорных растений, многие из них обладают высокой стойкостью к деградации в почве и других объектах окружающей среды. В силу выраженности гербицидного эффекта у данного класса соединений существует проблема остаточной фитотоксичности. В общей структуре гербицидов – производных сульфонилмочевин можно условно выделить три части: арильную, сульфонилмочевинную и гетероцикл.

При изучении большого количества радикалов установлено, что наиболее активными в качестве гербицидов являются соединения, содержащие бензольное кольцо с заместителями в ортоположении, незамещенный сульфонилируемый мостик и пиримидиновый или триазиновый гетероцикл с активными группировками в 4 и 6-ом положениях. Наиболее эффективные заместители: в бензольном кольце – хлор, в гетероцикле – метильные- и метоксигруппы.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены в соответствии с правилами и руководящими указаниями OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), ЕРА (Environmental Protection Agency), а также «Методическими указаниями по гигиенической оценке новых пестицидов» [4] с использованием общепринятых методов оценки функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС), печени, почек, системы крови.

Оценку функционального состояния ЦНС оценивали по способности животных суммировать подпороговые импульсы (суммационно-пороговый показатель, СПП) [5]. Исследования поведенческих реакций проводили на приборе ОРТО-МАКС «Columbus Instruments» (США) – установке «открытого поля» с автоматической регистрацией поведения крыс [6].

Гематологические исследования проводили на 25 параметровом гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 3700» («Abbott», США), прин-

цип работы которого основан на сочетании импедансного метода и проточной цитометрии.

Биохимические исследования выполняли на биохимическом анализаторе «EOS-Bravo Forte» («Hospitex Diagnostics S.A.», Италия) – автоматизированной аналитической системе, в которой используются спектрофотометрические методы клинической биохимии, включая иммунотурбидиметрию.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам собственных исследований и данным литературы все соединения этого класса умеренно – или малотоксичны для теплокровных при однократном пути поступления. Так, установлено, что среднесмертельная доза при внутривенном введении соединений данного класса крысам-самцам составляет >5000 мг/кг м.т., при нанесении на кожу >2000 мг/кг м.т., а при ингаляционном воздействии в динамических условиях заправки среднесмертельная концентрация – $5000–10000$ мг/м³ (табл.).

Кроме того, у животных не выявлено видовой и половой чувствительности. Так, согласно классификации, предложенной И.В. Саноцким и И.П. Улановой, величина КВЧ (коэффициент видовой чувствительности) на уровне среднесмертельной дозы для сульфонилмочевинных препаратов <3 , а при расчете коэффициента половой чувствительности (КПЧ), как отношения среднесмертельной дозы для наименее чувствительного пола к таковой для наиболее чувствительного пола того же вида, выявлено, что для сульфонилмочевинных препаратов КПЧ <2 [8, 9]. Проявления клинических признаков интоксикации при изучении сульфонилмочевинных гербицидов характерны для препаратов данного класса и выражаются в неопрятном виде животных, «горбовидной» спине, «семенящей» походке, отказе от пищи, замедленном дыхании и слабой реакции на тактильные, звуковые и болевые раздражители.

Соединения класса сульфонилмочевин, а также их препаративные формы не обладают выраженным раздражающим действием на кожу и сенсибилизирующими свойствами, оказывают слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз.

Известно, что соединения данного класса малокумулятивны (коэффициент кумуляции (C_{cum}) >5 по критерию «летальность»), что подтверждается многочисленными результатами наших экспериментальных исследований, а также данными литературы по изучению кумулятивных свойств препаратов данного класса на основе метсульфурон-метила, хлорсульфурона, хлоримурон-этила, сульфометурон-метила, трибенурон-метила, тифенсульфурон-метила и др. Однако, несмотря на отсутствие гибели животных в подостром эксперименте, при длительном поступлении малых доз у экспериментальных животных выявлено из-

менение показателей, характеризующих состояние центральной нервной системы и поведенческих реакций (СПП, норковый рефлекс), печени (активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), почек, морфологического состава крови, углеводного обмена (гипогликемический эффект), массы тела, а также результатов патоморфологического исследования внутренних органов экспериментальных животных. В ряде случаев отмечается невыраженное нарастание эффекта, что может свидетельствовать о наличии слабовыраженной функциональной кумуляции у ряда соединений.

В ФНЦГ им Ф.Ф. Эрисмана были проведены санитарно-токсикологические исследования таких сульфонилмочевин, как хлорсульфурон, хлорсульфоксим, метсульфурон – метил, хлоримурон-этил, сульфометурон-метил при многократном пероральном поступлении действующих веществ в организм теплокровных животных (крысы). Тестирование проводили спустя 0,5, 3, 6, 9, 12 месяцев от начала воздействия. Установлено, что соединения данного класса оказывают политропное действие, имеющее, как правило, не дозозависимый характер. При этом регистрируются изменения массы те-

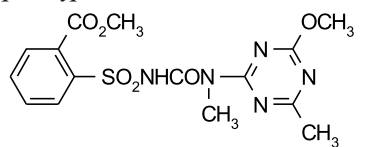
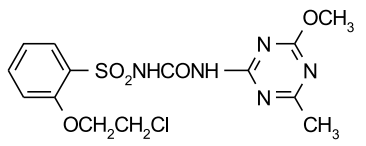
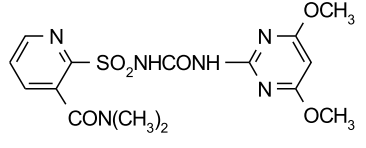
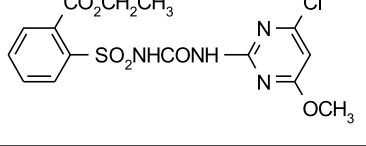
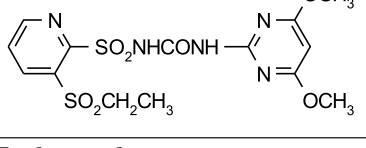
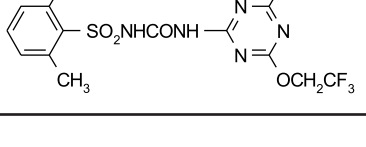
ла, нервной системы (СПП, норковый рефлекс), системы крови, функционального состояния печени (изменение активности ферментов), ре- же почек, морфофункциональные изменения. На основании достоверных изменений вышеперечисленных показателей установлены недействующие дозы (NOEL) в хронических экспериментах, которые, наряду с данными литературы представлены в табл. Кроме того, при многократном поступлении метсульфурон-метила в организм выявлены различия в токсикокинетике и его токсичности в зависимости от способа введения в организм (с водой и пищей), заключающегося в снижении токсичности и всасывания вещества из желудочно-кишечного тракта при введении его с кормом, что связано с проявлением сорбционных свойств вещества и пищи. Исходя из недействующей дозы (NOEL) в хроническом эксперименте для действующих веществ обосновываются допустимые суточные дозы (ДСД) для человека, для чего, наряду с данными хронических исследований учитывают отдаленные эффекты: онкогенное, мутагенное, эмбриотоксическое, тератогенное действия и репродуктивную токсичность.

Таблица

Параметры токсикологии производных сульфенилмочевины

Химическое вещество и его структурная формула	DL ₅₀ перорально, крысы, мг/кг	DL ₅₀ дермально, кролики, мг/кг	CL ₅₀ ингаляционно, 4 ч, крысы, мг/м ³	Величины недействующих уровней (NOEL) в хроническом эксперименте, мг/кг/день
1	2	3	4	5
Хлорсульфурон 	5545–6293 (самцы и самки)	2500	> 5900	Крысы – 0,2–5 Мыши – 108 Собаки – 60,6
Сульфометурон-метил 	> 5000	>2000	5300–10000	Крысы – 0,3–7,5 Мыши – 13,3–133 (самки и самцы) Собаки < 25
Метсульфурон-метил 	> 5000	>2000	> 5000	Крысы – 1–25 Мыши ≥ 666–836 (самцы и самки) Собаки ≥125
Тифенсульфурон-метил 	> 5000	>2000	> 7900	Крысы – 20–26 (самцы и самки) Мыши – 4,3–979 (самки и самцы) Собаки – 18,75

продолжение табл. на с. 28

1	2	3	4	5
Трибенурон-метил 	> 5000	>2000	> 5000	Крысы – 1,1 Мыши – 25–31 (самцы и самки) Собаки – 0,79–8,16 (самки и самцы)
Триасульфурон 	> 5000	>2000	> 5185	Крысы – 32 Мыши – 1,6 Собаки – 2,5–33
Никосульфурон 	> 5000	>2000	> 5470	Крысы – 786–1098 (самцы и самки) Мыши – 993–1312 Собаки – 125–500 (самцы и самки)
Хлоримурон-этил 	5000–10000	>2000	> 5000	Крысы – 0,2–12,5 Мыши – 18,75 Собаки – 6,25
Римсульфурон 	> 5000	>2000	> 5400	Крысы – 11,8–163 (самцы и самки) Мыши – 351–488 (самцы и самки) Собаки – 1,6–1,8
Трифлусульфурон-метил 	1575–5000	>2000	> 5800	Крысы – 2,44–4,06 Мыши – 14,6–20,9 Собаки – 26,9

Канцерогенную активность веществ, относящихся к производным сульфонилмочевин, изучали в хронических 24-месячных экспериментах на крысах и 18-месячных на мышах в диапазоне доз от близкой к максимально переносимой (МПД) в хроническом эксперименте до близкой к дозам, которые могут реально поступать в окружающую среду. Так, при воздействии хлорсульфурана было отмечено повышение частоты доброкачественных опухолей яичка крыс, незначительно превышающие исторический контроль, трибенурон-метила – у крыс и мышей, учащение аденокарцином молочной железы при максимально переносимой дозе, трифлусульфурон-метила – повышение частоты аденом печени у мышей, у крыс – лейдигом яичек, никосульфурона – учащение случаев аденом и рака печени у мышей, учащение количества доброкачественных опухолей яичек у крыс. Таким образом, анализ литературных и собственных

данных хронических экспериментов по изучению канцерогенной активности сульфонилмочевин на крысах и мышах позволил отнести данные соединения к 3 и 4-му классу согласно «Гигиенической классификации пестицидов по степени опасности» [2].

При исследовании мутагенной активности сульфонилмочевин на стандартных генетических объектах в батарее тестов для учета генных и хромосомных мутаций в опытах *in vivo* и *in vitro* получены отрицательные результаты. Это позволяет оценить данные вещества, как не обладающие генотоксическими свойствами.

Одна из основных задач в изучении влияния химических веществ на генеративную функцию (эмбриотоксическое, тератогенное действие, репродуктивная токсичность) – определение порогов их вредного воздействия, а также степени его избирательности. Наиболее опасны те вещества, которые оказывают отрицательное влия-

ние в дозах, приближающихся к реальным, и поражают плод избирательно при попадании в материнский организм в дозах, нетоксичных для последнего [10]. С учетом этих особенностей, в соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности» [2] изучаемые соединения класса сульфонилмочевин можно отнести к 3 и 4-му классам опасности, как соединения, у которых вышеперечисленные эффекты выявляются лишь по отдельным показателям на уровне доз, токсичных для материнского и отцовского (репродуктивная токсичность) организмов, либо отсутствуют в рамках стандартного протокола исследований.

Заключение. Таким образом, анализ представленных материалов позволяет заключить, что все изученные действующие вещества и формулы обладают низкой токсичностью при однократном воздействии, невыраженной видовой и половой чувствительностью, что свидетельствует о малой вероятности развития острых отравлений. Соединения класса сульфонилмочевин, а также их препаративные формы обладают слабовыраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки, а также сенсибилизирующим действием. В условиях многократного воздействия указанные вещества не обладают кумулятивным действием по критерию «гибель» ($C_{cum} > 5$), и лишь у некоторых препаратов проявлялась слабо выраженная функциональная кумуляция. Все изученные вещества оказывают политропное действие, вызывая достоверные, как правило, не дозозависимые изменения массы тела, функционального состояния ЦНС и поведенческих реакций, системы крови, печени, репродуктивной системы. Все исследованные соединения не обладают мутагенной активностью, по степени канцерогенной активности, эмбриотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсичности относятся к 3–4 классу опасности. В то же время поиск новых производных из указанного класса идет в основном путем использования различных по своей химической структуре радикалов, что не исключает возможности появления новых неблагоприятных токсикологически значимых свойств. Кроме этого, процесс их производства включает достаточно дорогостоящие этапы очистки действующих веществ в целях существенного снижения содержания вред-

ных примесей. Этими обстоятельствами продиктована необходимость дальнейшего токсиколого-гигиенического изучения новых производных сульфонилмочевин, а также дженериков для предотвращения возможного неблагоприятного влияния на здоровье человека и качество окружающей среды.

Список литературы

1. **Каган Ю.С.** *Общая токсикология пестицидов.* – Киев: Здоров'я, 1981. – 174 с.
2. **Потапов А.И., Ракитский В.Н. и др.** *Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности (МР № 2001/26 от 16.04.2001 г.).*
3. *The Pesticide Manual. Twelfth edition, 2000.*
4. *Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов, ВНИИГИНТОКС.* – К., 1988. – 210 с.
5. **Павленко С.М.** *Применение «суммационно-порогового показателя» в токсикологическом эксперименте на белых крысах // Методики санитарно-токсикологического эксперимента: Сб. науч. тр. МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана.* – М., 1975. – С. 5-7.
6. *Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Сост. Е.Н. Буркацкая и др.* – Киев: Киевский НИИ ГТ и ПЗ, 1980. – 43 с.
7. **Покровский А.А.** *Биохимические методы исследования в клинике. Справочник.* – М., 1969. – 652 с.
8. **Саноцкий И.В., Уланова И.П.** *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических веществ.* – М.: Медицина, 1975 – 328 с.
9. **Ракитский В.Н.** *О половой чувствительности к пестицидам. Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимеров: Сб. науч. тр.* – Киев, 1983. – Вып. 13. – С. 122-124.
10. **Саноцкий И.В., Фоменко В.Н.** *Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм.* – М., 1979. – 250 с.
11. **Болотный А.В., Ракитский В.Н., Порякиль Л.И.** *Токсиколого-гигиеническая оценка новых химических веществ и перспективных пестицидов.* – Киев: ВНИИГИНТОКС, 1989. – 86 с.
12. **Levitt G.** *Sulfanilureas: new high potency herbicides // Pesticides Chemistry: Human Welfare and the Environment.* – Oxford, 1983. – V. 1. – P. 243-250.

Материал поступил в редакцию 12.02.09.

V.N. Rakitskiy, N.S. Beloyedova

TOXICITY AND HAZARD OF HERBICIDES – DERIVATIVES OF SULPHONYLUREA

F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene
Research Institute of Hygiene, Toxicology Pesticides and Chemical Safety, Moscow

Results of sanitary and toxicological studies on toxicity and hazard of a number of compounds referring to the chemical class of sulphonylurea were examined. Substances were assessed basing on characteristics of acute, sub-acute and chronic toxicity, cumulation, sensitization, irritation, carcinogenic, mutagenic, embryotoxic, teratogenic effects and reproductive toxicity.

УДК [615.91:632.954].07

З.С. Аъзамова*, Ш.С. Бахритдинов

ТОКСИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕРБИЦИДА «ГРАНСТАР ПОВЕР» И ЕГО ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

Изучена токсичность и опасность гербицида «Гранстар Повер». Установлены его гигиенические нормативы и регламенты при применении в сельском хозяйстве: в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водоемов, почве и зерне. Комплексное гигиеническое нормирование позволило обосновать фактическую нагрузку пестицидом, равную 0,15.

Ключевые слова: гербицид «Гранстар Повер», токсичность, опасность, гигиенические нормативы и регламенты.

Введение. В настоящее время для внедрения в сельское хозяйство Республики Узбекистан предлагается новый гербицид «Гранстар Повер».

Цель исследования. Изучить параметры токсикометрии «Гранстар Повер» при различных путях введения в организм экспериментальных животных; разработать и обосновать гигиенические регламенты и нормативы для объектов окружающей среды.

Материал и методы исследований. Объектом исследований явился новый комбинированный препарат «Гранстар Повер». Препарат предназначен для применения в качестве гербицида для борьбы с широколиственными сорняками на посевах пшеницы и ячменя. Способ применения: опрыскивание посевов в фазе кушения культуры с нормой расхода 30 г/га. Препарат «Гранстар Повер» в качестве действующих веществ содержит: 73,4% Мекопроп-Р + 1,0% Трибенуронметила.

Мекопроп-Р: (R)(+)-2-(4-хлор-2-метилфеноксипропионовою кислоту. $C_{15}H_{17}N_5O_6S$. М.м. 395,4. Твердое кристаллическое вещество белого цвета, без запаха.

Трибенуронметил: метил-2-[4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил (метил) карбамоилфульфоамил] бензоат. $C_{10}P_{11}N_3ClO_3$. М.м. 214,65. Твердое кристаллическое вещество белого цвета со слабым запахом.

Токсикологические исследования «Гранстар Повер» проводили в остром, подостром и хроническом опытах на 3-х видах лабораторных животных (белых мышах, белых крысах и кроликах) в соответствии с «Методическими указаниями по комплексной гигиенической оценке новых пестицидов» [2] и СанПиН № 0213-06 «Гигиеническая классификация пестицидов по токсичности и опасности» [5].

Критериями токсичности служили: общее состояние и поведение животных, их гибель, динамика ряда физиологических и биохимических показателей. Результаты исследований статистически обрабатывали с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При однократном внутрижелудочном введении «Гранстар Повер» в организм экспериментальных животных установлены средне-смертельные дозы для белых крыс – 3600 мг/кг, белых мышей – 3275 мг/кг и кроликов – 3200 мг/кг. Коэффициент видовой чувствительности, равный 1,1, показал, что препарат видовой чувствительностью не обладает. Клиническая картина острого отравления была ярко выражена и характеризовалась первоначальным двигательным беспокойством, учащенным дыханием, сменяющимся угнетением. Гибель животных наступала в течении первых 2–4 суток, более 70% животных погибало в течении 48 ч. Установлен порог острого внутрижелудочного действия «Гранстар Повер» для белых крыс на уровне 100 мг/кг по изменению активности щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ в сыворотке крови.

Кумулятивные свойства препарата изучали методом субхронической токсичности на белых крысах. Гибели животных не отмечалось, но установлены изменения ряда физиологических и биохимических показателей: снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови белых крыс. Следовательно гербицид «Гранстар Повер» обладает кумулятивными свойствами функционального характера.

Изучение хронической (6-ти месячной) внутрижелудочной токсичности препарата позволило установить пороговую и максимально недействующую дозы «Гранстар Повер» на уровне 15 и 1,5 мг/кг массы тела белых крыс соответственно.

* фрагмент диссертационной работы

На основании проведенных исследований рассчитана и обоснована допустимая суточная доза для человека на уровне 4 мг/чел.сутки.

Изучение местного и кожно-резорбтивно-го действия препарата позволили сделать вывод, что «Гранстар Повер» обладает слабыми раздражающими свойствами и не вызывает кожно-резорбтивного эффекта.

Изучение токсичности препарата при ингаляционном поступлении в организм опытных животных позволило установить пороговую концентрацию «Гранстар Повер» в остром опыте на уровне 109 мг/м³, в хроническом опыте – 10 мг/м³.

С целью проведения нормирования препарата «Гранстар Повер» в воде изучено влияние препарата на органолептические свойства воды, что позволило установить пороговую концентрацию по влиянию на запах на уровне 5 мг/л, практический предел – 25 мг/л. Порог ощущения привкуса определен на уровне 10 мг/л, практический порог 25 мг/л. В изученных концентрациях препарат не оказывал влияния на цветность, мутность и пенообразование. Изучено влияние «Гранстар Повер» в дозах 5, 0,5 и 0,05 мг/л на санитарный режим воды водоемов. Установлена пороговая концентрация препарата по влиянию на биохимическое потребление кислорода на уровне 0,5 мг/л. «Гранстар Повер» в изученных концентрациях не оказывал влияния на процессы нитрофикации, не влиял на динамику развития и отмирания сапрофитной флоры и активную реакцию воды. Изучение стабильности препарата позволило отнести «Гранстар Повер» к препаратам мало стабильным в водных объектах, согласно классификации В.Т.Мазаева.

Анализируя полученные результаты с учетом данных, полученных в санитарно-токсикологическом эксперименте, рекомендована ПДК гербицида «Гранстар Повер» в воде на уровне 0,5 мг/л. На основании комплекса токсиколого-гигиенических и натуральных исследований научно-обоснованы и рекомендованы: ПДК в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³; ПДК «Гранстар Повер» в атмосферном воздухе 0,7 мг/м³, ориентировочно допустимая концентрация (ОДК)

в почве 0,25 мг/кг, максимально допустимый уровень (МДУ) в зерне пшеницы и ячменя – «не допускается». На основании данных по изучению степени загрязнения объектов окружающей среды при применении рассчитана и обоснована фактическая нагрузка пестицидом (ФНП), равная 0,15.

Выводы. 1. По результатам острой внутрижелудочной токсичности «Гранстар Повер» относится к веществам 4-го класса опасности (СанПиН № 0213-06) – мало опасным соединениям; препарат не обладает раздражающим действием на кожу, вызывает слабый раздражающий эффект на слизистые глаз, обладает кумуляцией функционального характера.

2. Ингаляционный путь воздействия на организм экспериментальных животных и рекомендованная концентрация ПДК «Гранстар Повер» в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³ позволяет отнести препарат в 3-му классу – умеренно опасным веществам.

3. Комплексное гигиеническое нормирование препарата позволило установить ФНП – 0,15, что свидетельствует о том, что принятая система применения гербицида «Гранстар Повер» на представляет опасности для здоровья населения, проживающего в районах применения препарата.

Список литературы

1. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. // Гигиена и санитария, 1990. – № 11. – С. 27-29.
2. Методические указания по комплексной гигиенической оценке новых пестицидов. – Ташкент, 1997. – 92 с.
3. Онищенко Г.Г. Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами // Гигиена и санитария, 2003. – № 3. – С. 3-5.
4. Спыну Е.И. // Гигиена применения и токсикология пестицидов и полимерных материалов. – Киев, 1983. – С. 14-18.
5. СанПиН № 0213-06 «Гигиеническая классификация пестицидов по токсичности и опасности». – Ташкент, 2006. – 12 с.

Материал поступил в редакцию 13.01.09.

Z.S. Azamova, Sh.S. Bakhritdinov

TOXICO-HYGIENIC ASSESSMENT OF THE HERBICIDE «GRANSTAR POWER» AND ITS HYGIENIC REGULATION

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

Toxicity and hazard of the herbicide Granstar Power were examined. In view of its use in the agriculture, its hygienic norms and regulations were set including those for occupational air, atmospheric air in residential settings, water of water bodies, soil and grain. A complex hygienic regulation allowed to substantiate a virtual burden of the pesticide equal to 0.15.

УДК 597.554.3:574.64 + 595.3:574.64

И.Л. Голованова, Г.А. Папченкова

ВЛИЯНИЕ ГЕРБИЦИДА «РАУНДАП» НА АКТИВНОСТЬ КАРБОГИДРАЗ РАЧКОВОГО ЗООПЛАНКТОНА И МОЛОДИ ПЛОТВЫ*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, Борок, Ярославская обл.*

Исследовано *in vitro* влияние сублетальных концентраций гербицида «Раундап» 0,1–50 мг/л (по глифосату) на амилолитическую активность и активность сахаразы в тканях представителей суммарных проб рачкового зоопланктона, дафнии *Daphnia magna* и молоди плотвы *Rutilus rutilus* (L.) при температуре 20 °С и рН 7,4. Установлено, что карбогидразы молоди плотвы более чувствительны к токсическому действию «Раундапа» по сравнению с одноименными ферментами зоопланктона. Величина и направленность эффектов зависят от концентрации токсиканта, вида гидробионтов и типа субстрата.

Ключевые слова: гербицид «Раундап», глифосат, зоопланктон, *Daphnia magna*, *Rutilus rutilus*, амилолитическая активность, активность сахаразы.

Введение. Высокотехнологичный системный гербицид широкого спектра действия глифосат [N-(phosphonomethyl) glycine] используется в мире с середины 70-х годов прошлого века. На основе его действующего вещества изопропил-аминовой соли глифосата создано много гербицидов, самый известный из которых «Раундап». Несмотря на заявленную производителем (компания Монсанто, США) безопасность препарата в настоящее время накоплено много сведений о токсичности «Раундапа» и составляющих его компонентов [7]. Полученные данные в основном касаются острой токсичности и хронического действия сублетальных концентраций гербицида на морфо-биологические характеристики гидробионтов [2, 3, 5, 7, 9]. В то же время влияние «Раундапа» на физиолого-биохимические показатели беспозвоночных животных и молоди рыб, которые могут служить дополнительным источником ферментов для консументов и принимать участие в процессах самопереваривания жертвы [1], практически не исследовано.

Цель настоящей работы заключалась в изучении *in vitro* влияния гербицида «Раундап» в сублетальных концентрациях (0,1–50,0 мг/л) на активность карбогидраз – ферментов, осуществляющих гидролиз ди- и полисахаридов, в тканях рачкового зоопланктона и молоди плотвы *Rutilus rutilus* (L.).

Материал и методы исследования. В качестве объектов исследования использовали планктонные организмы, входящие в состав суммарных проб рачкового зоопланктона, включающие представителей отр. *Daphniiformes*, *Copepoda*, *Ostracoda* (*Cyclops* sp., *Bosmina* sp., *Daphnia* sp. и др.),

дафния *Daphnia magna* (Straus) и сеголетки плотвы *Rutilus rutilus* (L.). Рачковый зоопланктон и молодь плотвы отлавливали в летний период в прибрежной части Рыбинского водохранилища. Чистая культура дафний получена в лабораторных условиях, где она поддерживалась в 1,5-литровых аквариумах с дехлорированной водопроводной водой при температуре 22–25 °С при ежедневном кормлении рачков суспензией клеток водоросли *Chlorella vulgaris* Beyer., культура которой также поддерживалась в лаборатории.

Для приготовления растворов токсиканта использовали коммерческий препарат гербицида, имеющий торговое название «Раундап» (произведен и расфасован ЗАО фирма «Август» (Россия) по лицензии фирмы «Монсанто Европа С. А.» (Бельгия). Средство представляет собой 36 %-ный водный раствор глифосата. Возможные инертные ингредиенты, усиливающие действие активного элемента или облегчающие использование гербицида, в аннотации к препарату не указаны. Выбор тестируемых концентраций 0,1–50,0 мг/л был обусловлен установленными значениями ПДК для воды рыбохозяйственных водоемов (0,001 мг/л), а также значениями 96-ч CL_{50} «Раундапа» для рыб и дафний (от 86 до 168 мг/л) [4, 8].

Для определения ферментативной активности в целом организме гидробионтов при помощи стеклянного гомогенизатора готовили суммарные гомогенаты из нескольких сотен рачков или 30 экз. сеголетков плотвы (тушки рыб предварительно измельчали ножницами на стекле ледяной бани), добавляя охлажденный до 2–4 °С раствор Рингера для холоднокровных животных (110 ммоль NaCl, 1,9 ммоль KCl, 1,3 ммоль

CaCl₂, pH 7,4) в соотношении 1:9. Затем исходный гомогенат дополнительно разводили раствором Рингера в 2–10 раз. Растворы субстратов (растворимый крахмал в концентрации 18 г/л и раствор сахарозы в концентрации 50 ммоль/л) готовили на таком же растворе Рингера. Инкубацию гомогената и субстрата проводили в течение 30–60 мин при температуре 20 °С, pH 7,4. Гомогенаты предварительно инкубировали в присутствии растворов «Раундапа» определенной концентрации (в контроль вместо токсиканта добавляли равное количество раствора Рингера) в течение 1 ч. Концентрации «Раундапа», рассчитанные по содержанию глифосата, составляли 0,1, 1,0, 5,0, 10,0, 25,0 и 50,0 мг/л.

Активность карбогидраз: амилолитическую активность (отражающую суммарную активность α -амилазы КФ 3.2.1.1, глюкоамилазы КФ 3.2.1.3 и ферментов группы мальтаз КФ 3.2.1.20) и активность сахаразы, КФ 3.2.1.48 оценивали по приросту гексоз модифицированным методом Нельсона [6]. Активность ферментов в суммарных пробах гомогената определяли в пяти повторностях и выражали в микромолях продуктов реакции, образующихся за 1 мин инкубации в расчете на 1 г влажной массы ткани (мкмоль/г·мин). Результаты представлены в виде средних и их ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, LSD тест), $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании влияния «Раундапа» в концентрациях 0,1–10 мг/л на уровень амилолитической активности в тканях организмов, входящих в состав суммарных проб рачкового зоопланктона, а также в целом организме молоди плотвы статистически значимые эффекты в большинстве случаев отсутствуют (табл. 1). Лишь самая низкая из тестируемых концентраций гербицида достоверно повышала амилолитическую активность

на 13 и 17 % от контроля у зоопланктона и плотвы соответственно ($p < 0,01$). Увеличение уровня ферментативной активности при концентрации «Раундапа» 0,1 мг/л хорошо согласуется с результатами экспериментов *in vivo*, свидетельствующими о стимулирующем влиянии низких доз органических токсикантов на активность пищеварительных ферментов [1]. При изучении действия более высоких концентраций «Раундапа» 25 и 50 мг/л на амилолитическую активность и активность сахаразы в тканях организмов, входящих в состав суммарных проб рачкового зоопланктона достоверных различий не выявлено (табл. 2). У дафний «Раундап» повышает амилолитическую активность на 24 и 30 %, активность сахаразы на 28 и 85 % от контроля при концентрации 25 и 50 мг/л соответственно. Уровень амилолитической активности в целом организме молоди плотвы достоверно снижался на 11 и 24 % в присутствии «Раундапа» в концентрации 25 и 50 мг/л ($p < 0,01$).

В исследованиях по токсичности «Раундапа» для бактерий (*Vibrio fischeri*), микроводорослей (*Selenastrum capricornutum* и *Skeletonema costatum*), простейших (*Tetrahymena pyriformis* и *Euplotes vannus*) и ракообразных (*Ceriodaphnia dubia* и *Acartia tonsa*) показано, что концентрации, вызывающие остановку роста (CL_{50}) для бактерий и простейших, близки и составляют 23,5–29,5 мг/л [9]. Микроводоросли и ракообразные были в 4–5 раз чувствительнее к действию «Раундапа». При этом значения 48-ч CL_{50} для *C. dubia* составили 147 мг/л, для *A. tonsa* – 35,3 мг/л [9], для *D. magna* – 98 мг/л [4] и 780 мг/л [8]. Повышение pH (6–9) и мутности воды (0–200 мг/л) достоверно увеличивало токсичность «Раундапа» для *C. dubia*, но изменение температуры (20–30 °С) и наличие пищи не вызывало значительных эффектов [9]. При изучении токсичности «Раундапа» для 4-х видов водных беспозво-

Таблица 1

Амилолитическая активность в тканях представителей суммарных проб рачкового зоопланктона и молоди плотвы ($M \pm m$) в присутствии «Раундапа» в концентрации 0,1–10 мг/л (по глифосату)

Концентрация «Раундапа», мг/л	Амилолитическая активность, мкмоль/(г·мин)	
	рачковый зоопланктон	молодь плотвы
0	4,13±0,20*	8,11±0,36*
0,1	5,94±0,14**	11,54±0,19**
1	5,49±0,14*	10,06±0,34*
5	5,62±0,33*	10,23±0,63*
10	5,58±0,24*	9,31±0,19*

Примечание. Здесь и в табл. 2: $M \pm m$ – среднее значение показателя и его ошибка; *,** указывают на статистически достоверные различия между показателями в столбце, $p < 0,01$

Активность карбогидраз в тканях представителей суммарных проб рачкового зоопланктона, дафнии и молоди плотвы ($M \pm m$) в присутствии «Раундапа» в концентрации 0, 1–10 мг/л (по глифосату)

Концентрация «Раундапа», мг/л	Амилолитическая активность, мкмоль/(г·мин)	Активность сахаразы, мкмоль/(г·мин)
<i>Рачковый зоопланктон (суммарные пробы)</i>		
0	3,49±0,12*	1,00±0,05*
25	3,56±0,10*	1,05±0,03*
50	3,52±0,12*	1,06±0,03*
<i>Дафния</i>		
0	4,64±0,21*	0,20±0,01*
25	5,73±0,16**	0,26±0,01**
50	6,03±0,23**	0,37±0,03***
<i>Плотва</i>		
0	9,83±0,31*	1,00±0,05*
25	8,71±0,09**	1,05±0,03*
50	7,43±0,33***	1,06±0,03*

ночных: дафнии *D. magna*, гаммарусов *Gammarus pseudolimnaeus*, личинок хирономид *Chironomus plumosus*, личинок поденок *Ephemera walkeri* и 4-х видов рыб: радужной форели *Salmo gairdneri*, черного толстоголова *Pimephales promelas*, канального сомика *Ictalurus punctatus* и синежаберного солнечника *Lepomis macrochirus* установлено, что острая токсичность варьирует от 2,3 мг/л (96-ч CL_{50} для черного толстоголова) до 43 мг/л (48-ч SE_{50} – концентрации, вызывающие обездвиживание у 50% организмов – для поденок) [7]. По данным других авторов значения 96-ч CL_{50} для радужной форели *Oncorhynchus mykiss* составляли от 86 до 168 мг/л [8]. При этом установлено, что «Раундап» более токсичен для радужной форели и синежаберного солнечника при повышении температуры на 10°C и значений pH от 6,5 до 7,5. Однако его токсичность не изменялась при увеличении pH от 8,5 до 9,5 [7]. При действии «Раундапа», содержание которого в воде составило 0,004 мг/л, выявлен ряд морфологических нарушений в различных органах карпа *Cyprinus carpio (L.)*, при этом наибольшие изменения отмечены в печени и скелетной мускулатуре, в меньшей степени – в кишечнике, патологические изменения в жабрах и мозге были незначительны [2].

В 15-суточных тестах установлено, что «Раундап» в концентрациях от 0,2 до 2 мг/л снижает показатели линейного роста и продуктивности *D. magna* как у родительских особей, так и у развивающегося потомства [3]. Более высокие сублетальные концентрации «Раундапа» 25

и 50 мг/л также оказывают угнетающее действие на репродукцию и линейные размеры *D. magna* в ряду 4-х поколений [4]. При этом адаптации рачков к «Раундапу» не выявлено, но отмечено существенное снижение резистентности к гербициду в 4-ом поколении дафний по сравнению с материнской линией. Наблюдаемые в ходе эксперимента изменения активности гидролаз в тканях *D. magna* (повышение протеолитической активности и снижение амилолитической активности), по всей вероятности, могут отражать увеличение роли белков в метаболизме рачков при действии сублетальных концентраций гербицида. Морфологические аномалии в строении *D. magna*, выражающиеся в появлении патоморфологических отклонений в строении ряда структур, были выявлены лишь в 4-ом поколении дафний при действии «Раундапа» в концентрациях 25 и 50 мг/л [5].

Анализ результатов хронических экспериментов [4] и данных, полученных в настоящей работе, позволил выявить разнонаправленные эффекты одних и тех же концентраций «Раундапа» на активность карбогидраз в целом организме *D. magna* в условиях *in vivo* и *in vitro*. Действительно, в 15-сут. эксперименте показано достоверное снижение амилолитической активности на 37 и 50% от контроля при действии «Раундапа» в концентрации 25 и 50 мг/л, в то время как в условиях *in vitro* ферментативная активность повышалась на 24 и 30% соответственно. Активность сахаразы в условиях *in vivo* снижалась на 50% при концентрации «Раундапа» 50 мг/л, в эксперименте *in*

vitro – напротив, достоверно повышалась на 28 и 85% от контроля при обеих исследованных концентрациях. Эти различия, по всей вероятности, обусловлены тем, что в условиях *in vivo* «Раундап» может оказывать опосредованное влияние, изменяя скорость синтеза ферментов и, возможно, количественное соотношение карбогидраз, гидролизующих полисахарид крахмал. Сравнение эффектов эквивалентных концентраций «Раундапа» в условиях *in vitro* показало, что карбогидразы молоди плотвы более чувствительны к токсическому действию гербицида по сравнению с одноименными ферментами рачкового зоопланктона. Большая чувствительность карбогидраз в целом организме молоди рыб по сравнению с ферментами беспозвоночных животных (рачкового зоопланктона, моллюсков, личинок насекомых) была отмечена ранее при действии *in vitro* ионов кадмия, меди и цинка [1].

Заключение. При исследовании *in vitro* активности карбогидраз (амилолитической активности и активности сахаразы) в тканях гидробионтов (рачкового зоопланктона, дафнии и молоди плотвы) установлены разнонаправленные эффекты при действии гербицида «Раундап» в широком диапазоне сублетальных концентраций 0,1–50 мг/л. Самая низкая из исследованных концентраций гербицида (0,1 мг/л) повышает амилолитическую активность в тканях рачкового зоопланктона и молоди плотвы на 13 и 17% от контроля. «Раундап» в концентрациях 25 и 50 мг/л не изменяет уровня амилолитической активности в тканях гидробионтов, входящих в состав суммарных проб рачкового зоопланктона, достоверно повышает ее у дафнии и снижает у молоди плотвы. Карбогидразы молоди плотвы более чувствительны к токсическому действию «Раундапа» (25 и 50 мг/л) по сравнению с одноименными ферментами рачкового зоопланктона. Величина и направленность эффектов зависят от вида гидробионтов, концентрации токсиканта и типа субстрата.

Список литературы

1. Голованова И.Л. Влияние природных и антропогенных факторов на гидролиз углеводов у рыб и объектов их питания // Автореф. дис. докт. – СПб: ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, 2006. – 43 с.
2. Жиденко А.А., Коваленко Е.М. Влияние «Раундапа» на динамику гистологических показателей в органах карпа // Гидробиол. журнал, 2006. – Т. 42. – № 6. – С. 104-111.
3. Папченкова Г.А. Исследование хронической токсичности гербицида «Раундап» в ряду поколений *Daphnia magna* // Токсикол. вестник, 2007. – № 5. – С. 14-17.
4. Папченкова Г.А., Голованова И.Л., Ушакова Н.В. Репродуктивные показатели, размеры и активность гидролаз у *Daphnia magna* в ряду поколений при действии гербицида «Раундап» // Биология внутренних вод, 2009. – № 3. – С.
5. Папченкова Г.А., Гребенюк Л.П. Влияние сублетальных концентраций гербицида «Раундап» на размеры, плодовитость и морфологические параметры *Daphnia magna* (Cladocera) // Токсикол. вестник, 2008. – № 4. – С. 27-30.
6. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н. Определение активности инвертазы и других дисахаридаз // Исследование пищеварительного аппарата у человека. – Л.: Наука, 1969. – 192 с.
7. Folmar L. C., Sanders H. O., Julin A. M. Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates // Arch. Environ. Contam. Toxicology, 1979. – V. 8. – P. 269-278.
8. Smith E. A., Oehme F. W. The biological activity of glyphosate to plants and animals: A literature review // Vet. Hum. Toxicology, 1992. – V. 34. – № 6. – P. 531-543.
9. Tsui M. T., Chu L. M. Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors // Chemosphere, 2003. – V. 52. – P. 1189-1197.

Переработанный экз. статьи
поступил в редакцию 25.03.09.

I.L. Golovanova, G.A. Papchenkova

IMPACT POSED BY THE HERBICIDE «ROUNDUP» ON THE ACTIVITY OF CARBOHYDRASES IN CRAYFISH ZOOPLANKTON AND YOUNG ROACHES

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

Investigations *in vitro* were conducted on the influence of sub-lethal concentrations of herbicide «Roundup» in doses of 0.1–50 mg/l (as glyphosate) on the amylolytic activity and saccharase activity in tissues of representatives of gross samples of crayfish zooplankton, *Daphnia magna* and young roaches *Rutilus rutilus* (L.) at 20° and pH 7.4. It was found out that carbohydrases in young roaches are more sensitive to the «Roundup» toxic effect as compared to the same-named zooplankton enzymes. The scale and directivity of effects depend on toxicant concentrations, hydrobiont species and type of substrate.

УДК 574.64:597.2/.5(262.5)

О.В. Рощина, И.И. Руднева

**ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ФУНГИЦИДА КУПРОКСАТА
С ПОМОЩЬЮ БИОМАРКЕРОВ РЫБ***Институт биологии южных морей НАН Украины*

Изучали действие фунгицида купроксата на активность сывороточных аминотрансфераз черноморского ерша. Показано, что при концентрациях меди 1, 10, 100 ПДК для воды содержание меди в мышцах опытных рыб не отличается от контроля. Активность ферментов варьировала неоднозначно и зависела от времени воздействия и концентрации фунгицида. В целом ответные реакции ферментов рыб носили фазный характер, что может быть использовано для характеристики состояния рыб и среды их обитания.

Ключевые слова: *фунгицид купроксат, токсичность, морские рыбы, аминотрансферазы, биомаркеры.*

Введение. Медь широко распространена в окружающей среде, в том числе в морских и пресных водоемах. Высокое содержание этого элемента, часто превышающее нормативные значения, неоднократно отмечено в водах Азовского и Черного морей [6, 15, 19]. Медь попадает в морскую среду с промышленными, коммунальными и сельскохозяйственными сточными водами, содержащими вещества антропогенного происхождения, в состав которых входит этот элемент. В частности, к таким ксенобиотикам относится фунгицид купроксат, действующим началом которого является трехосновный сульфат меди $\text{CuSO}_4 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Препарат применяется на территории Украины и России с целью предотвращения прорастания спор грибов.

Химические и физические характеристики пестицида соответствуют требованиям ФАО, он считается малотоксичным для теплокровных животных и человека, однако может существенно модифицировать их обменные процессы [1]. Ранее нами было показано, что купроксат оказывает негативное действие на метаболизм морских рыб и ракообразных. Так, у личинок черноморской атерины под действием различных концентраций пестицида обнаружено увеличение активности антиоксидантных ферментов с одновременным возрастанием уровня продуктов перекисного окисления липидов и сокращением концентрации низкомолекулярных антиоксидантов [12]. Купроксат модифицировал электрофоретический состав белков артемии – типичного обитателя соленых озер приморских территорий [5]. У молоди рыб и ракообразных, содержащихся в среде с пестицидом, отмечали достоверное снижение теплопродукции [13].

Несмотря на то, что купроксат при исследованных концентрациях не оказывал влияния на

выживаемость тестируемых гидробионтов, тем не менее, было продемонстрировано изменение показателей жизнедеятельности организмов, особенно их молекулярных параметров, являющихся наиболее чувствительными к действию негативных факторов. Известно, что многие биохимические индикаторы имеют диагностическое значение как для организма, так и для среды его обитания. В этом отношении наиболее информативными являются ферменты антиоксидантной системы, активность монооксигеназ, а также аминотрансфераз, которые используются для анализа физиологического статуса организма и условий его существования при неблагоприятных воздействиях [17].

Целью настоящей работы явилось исследование накопления меди и активности сывороточных аминотрансфераз морского ерша, содержащегося в среде с различной концентрацией купроксата.

Материалы и методы исследований. Объектом исследования служили 3–4-летние особи морского ерша (*Scorpaena porcus L.*), отловленные в весенне-летний период 2004 г. в прибрежной акватории Севастополя.

Рыб помещали в аэрируемые аквариумы с профильтрованной морской водой из расчета 1 особь на 5 л воды и акклиматизировали к условиям эксперимента в течение суток. Исходя из того, что утвержденная в Украине ПДК меди для морской воды составляет 0,001 мг/л, в среду добавляли следующие концентрации купроксата в пересчете на медь: 1 ПДК, 10 ПДК и 100 ПДК. Контролем служили особи, содержащиеся в воде без добавления токсиканта. Образцы крови и мышц отбирали через 1, 2 и 3-е суток после начала эксперимента.

Кровь у рыб брали из хвостовой артерии при помощи пастеровской пипетки. В сыворотке

крови, полученной путем отстаивания на холоду, определяли активность аминотрансфераз унифицированным колориметрическим методом Reitman и Frankel [7].

Суммарные образцы мышц, полученные от 5–9 особей, замораживали и хранили при $\approx 20^{\circ}\text{C}$. Образцы измельчали и подвергали минерализации [4, 10]. Содержание меди в мышцах измеряли с помощью инверсионного вольтамперометрического [11] и атомноабсорбционного [4] методов в 3-5 повторностях для каждого суммарного образца. Данный анализ проводили на базе Севастопольского центра стандартизации, метрологии и сертификации.

Результаты обрабатывали статистически, сравнение проводили с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты и обсуждение. Как можно видеть, содержание меди в мышечной ткани ерша, находящегося в среде с концентрациями купроксата 1, 10 и 100 ПДК, достоверно не различалось, но варьировало в определенных пределах, проявляя

тенденцию к снижению на 2 и 3-и сутки по отношению к контролю (табл. 1).

Иную картину наблюдали при анализе активности сывороточных аминотрансфераз (табл. 2). Через сутки установлено достоверное снижение активности АлАТ в сыворотке рыб, содержащихся в среде с 1 и 10 ПДК ($p < 0,05$). На 2-е сутки исследуемые параметры не имели достоверных различий с контролем при всех тестируемых концентрациях. Однако на 3-и сутки отмечено достоверное ($p < 0,05$) возрастание активности фермента в сыворотке крови рыб, подверженных действию 10 ПДК.

Сходная динамика выявлена для активности АсАТ (табл. 3). При концентрации меди 1 ПДК активность фермента через сутки достоверно снижалась ($p < 0,05$), тогда как при 10 ПДК возрастала, а при 100 ПДК оставалась неизменной в течение всего периода эксперимента. На 2-е сутки не обнаружено достоверных различий по отношению к контролю во всех вариантах исследований. На 3-и сутки при 1 ПДК активность

Таблица 1

Содержание меди в мышечной ткани морского ерша, мг/кг, $M \pm m$

Экспозиция, сутки Концентрация Cu	1	2	3
Контроль	1,016 \pm 0,083	0,95 \pm 0,27	1,02 \pm 0,107
1 ПДК	0,703 \pm 0,28	0,739 \pm 0,25	0,75 \pm 0,27
10 ПДК	0,92 \pm 0,056	0,693 \pm 0,083	0,703 \pm 0,011
100 ПДК	0,976 \pm 0,057	0,479 \pm 0,31	0,619 \pm 0,008*

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

Таблица 2

Активность АлАТ в сыворотке крови морского ерша, содержащегося в среде с купроксатом, мкмоль мл/ч, $M \pm m$

Экспозиция, сутки Концентрация Cu	1	2	3
Контроль	2,07 \pm 0,22	2,48 \pm 0,21	2,03 \pm 0,16
1 ПДК	0,72 \pm 0,15**	1,91 \pm 0,31	1,85 \pm 0,25
10 ПДК	1,33 \pm 0,14*	1,73 \pm 0,26	4,05 \pm 0,69*
100 ПДК	2,57 \pm 0,39	2,55 \pm 0,16	1,95 \pm 0,17

Таблица 3

Активность АлАТ в сыворотке крови морского ерша, содержащегося в среде с купроксатом, мкмоль мл/ч, $M \pm m$

Экспозиция, сутки Концентрация Cu	1	2	3
Контроль	1,64 \pm 0,11	1,55 \pm 0,21	1,72 \pm 0,29
1 ПДК	0,95 \pm 0,05*	1,87 \pm 0,57	2,82 \pm 0,22*
10 ПДК	2,55 \pm 0,27*	2,57 \pm 0,48	2,49 \pm 0,43
100 ПДК	1,65 \pm 0,3	1,48 \pm 0,2	1,46 \pm 0,09

фермента была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Коэффициент де Ритиса практически не изменялся у контрольных рыб (рис.). При концентрации 1 ПДК он возрастал в течение всего периода эксперимента. При 10 ПДК оставался повышенным в течение 2-х суток, но затем снижался, а при 100 ПДК почти не отличался от контроля.

Результаты исследований показали, что при непродолжительном воздействии исследованных концентраций купроксата мышечная ткань морского ерша не является основным местом депонирования меди. Известно, что ионы меди проникают через жаберный эпителий посредством Na^+ -зависимого и Na^+ -независимого насыщающих механизмов с низким сродством к переносчикам, а также пассивно поглощаются кишечным эпителием [2, 14]. Наиболее интенсивно медь накапливается в тканях жаберного аппарата и в печени [18, 20, 21, 23]. Отмеченное снижение уровня меди в мышцах морского ерша в эксперименте на 2 и 3-и сутки может быть обусловлено иницированием механизмов выведения металла. В этом случае увеличение концентрации меди в среде и проникновение ее через жаберный аппарат рыб может служить сигналом для активации синтеза металлотионеинов — низкомолекулярных цистеин-обогащенных белков, которые способны связывать медь и выводить её из организма. Сначала запускается их биосинтез во внутренних органах, затем при исчерпывании резервов, но продолжающемся поступлении меди в организм, это процесс стимулируется в мышечной ткани [9].

Динамика изменения активности аминотрансфераз при действии малых концентраций купроксата соответствовала классической картине «синдрома Селье». На начальном этапе действия токсиканта происходило снижение активности ферментов, связанное с первичны-

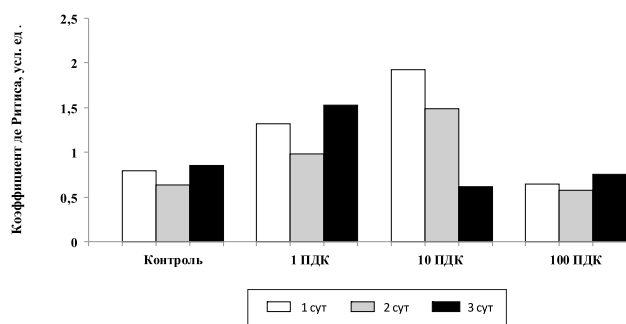


Рис. Коэффициент де Ритиса у морского ерша, содержащегося в среде с купроксатом, усл. ед.

ми нарушениями молекулярных структур и проницаемости мембран (фаза 1, стадия первичных нарушений, или стадия инициации ответа). При продолжении токсического действия, когда проявляются признаки поражения, которые сохраняются на протяжении некоторого порогового срока, в результате чего активизируются процессы, направленные на компенсацию возникших нарушений (фаза 2, стадия реагирования или нарастания ответа).

Компенсаторная реакция, представляющая собой ответ системы на дестабилизирующее воздействие, запаздывает во времени по отношению к нарастанию деструктивных последствий этого воздействия. Однако она возрастает интенсивнее и имеет предельный уровень, определяемый свойствами и состоянием системы. При этом происходит выведение и обеззараживание токсиканта, элиминация и компенсация молекулярных повреждений, последующие перестройки внутриклеточных и физиологических процессов, направленные на ослабление неблагоприятного эффекта. В результате этого функции системы переходят на новый уровень метаболизма. После выхода объема деструктивных изменений за пределы компенсаторного потенциала в системе опять преобладает дальнейшее возрастание видимых проявлений токсикоза (фаза 3, стадия напряженности) [16].

Следует отметить, что сходные результаты были продемонстрированы при исследовании влияния различных концентраций меди на лягушку [22]. Было показано, что активность АсАТ в сыворотке крови варьировала незначительно, тогда как активность АлАТ возрастала с увеличением концентрации меди в среде. Одновременно были отмечены нарушения функции печени, характеризующие углеводный и белковый обмен. В наших исследованиях колебания значений коэффициента де Ритиса при различных концентрациях меди в среде также могут свидетельствовать о функциональных изменениях в печени рыб, направленных на детоксикацию этого ксенобиотика.

Заключение. Результаты исследований позволили установить наличие четкой ответной реакции молекулярных параметров рыб на увеличение уровня меди в среде. При этом особо следует отметить, что даже при достаточно низких концентрациях в воде, которые не вызывают значительного накопления элемента в тканях гидробионтов, активность аминотрансфераз является чувствительным индикатором и может быть использована для оценки состояния рыб и среды их обитания в мониторинговых программах.

Список литературы

1. Безруков О.П., Руднева И.И., Мельникова Е.Б. Відповідні реакції антиоксидантної системи крові щурів на дію фунгіциду купроксата // Медична хімія, 2003. — № 2. — С. 70-73.
2. Голованова И.Л. Влияние тяжелых металлов на физиолого-биохимический статус рыб и водных беспозвоночных // Биология внутренних вод, 2008. — № 1. — С. 99-108.
3. ГОСТ 26926-94. Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб для определения содержания токсичных элементов.
4. ГОСТ 26931-86. Сырье и продукты пищевые. Методы определения меди.
5. Залевская И.Н., Матвеева З.С., Руднева И.И. Оценка токсического действия фунгицида купроксата на *Artemia Salina* // Агроэкологічний журнал, 2004. — № 3. — С. 75-78.
6. Зубаченко Л.В. Содержание меди в воде и в некоторых видах рыб Черного и Азовского морей // Агроэкологічний журнал, 2004. — № 3 — С. 78-80.
7. Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Манкелов И.М. Введение в клиническую энзимологию. — Л.: Медицина, 1972. — 277 с.
8. Лакин Р.Ф. Биометрия. — М: Высшая школа, 1990. — 352 с.
9. Моисеенко Т.И., Кудрявцева Л.П., Гашкина Н.А. Рассеянные элементы в поверхностных водах суши. Технофильность, биоаккумуляция, экотоксикология. — М.: Наука, 2006. — 261 с.
10. МВВ 081-12/05-98. Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди в водных растворах инверсионными электрохимическими методами.
11. МВВ 081/12-4631-00. Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди в природных и очищенных сточных водах методом инверсионной вольтамперометрии.
12. Руднева И.И., Залевская И.Н., Кузьминова Н.С. и др. Оценка токсического действия фунгицида купроксата на личинок черноморской атерины // Агроэкологічний журнал, 2004. — № 3. — С. 83-86.
13. Руднева И.И., Шайда В.Г., Кузьминова Н.С. Действие фунгицида купроксата на теплопродукцию личинок гидробионтов // Агроэкологічний журнал, 2004. — № 3. — С. 81-82.
14. Столяр О.Б., Мудра А.Є., Зінковська Н.Г. и др. Селективність металотіонеїнів корона у зв'язуванні шенів металів та антиоксидантний захист організму за дії суміші міді, цинку, марганцю і свинцю // Доповіді Національної академії наук України, 2004. — № 5. — С. 184-189.
15. Фащук Д.Я., Сапожников В.В. Антропогенная нагрузка на геосистему море-водосбор и её последствия для рыбного хозяйства (методы диагноза и прогноза на примере Чёрного моря). — М.: ВНИРО, 1999. — 124 с.
16. Филенко О.Ф. Динамика эффекта загрязнения веществ экотоксикологии // Токсикологический вестник, 2001. — № 2. — С. 2-6.
17. Adams S.M. Assessing cause and effect of multiple stressors on marine systems // Marine pollution Bulletin, 2005. — V. 51. — № 8. — P. 649-657.
18. Carriquiriborde P., Ronco A. Distinctive accumulation patterns of Cd (II), Cu (II), and Cr (VI) in tissue of the South American teleost, pejerrey (*Odonesthes bonariensis*) // Aquatic Toxicology, 2008. — V. 86. — № 2. — P. 313-322.
19. Mee D. The Black Sea in Crisis: a need for concentrated international action // AMBIO, 1992. — V. 4. — P. 278-286.
20. Berntssen M., Lundebye A., Hamre K. Tissue lipid peroxidative responses in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) parr fed high levels of dietary copper and cadmium // Fish physiology and biochemistry, 2000. — V. 23. — P. 35-48.
21. Romeo M., Bennani N., Gnassia-Barrelli M. et al. Cadmium and copper display different responses towards oxidative stress in the kidney of the sea bass *Dicentrarchus labrax* // Aquatic toxicology, 2000. — V. 48. — P.183-184.
22. Papadimitriou E., Loumbourdis N. Glycogen, proteins and aminotransferase (GOT, GPT) changes in the frog *Rana ribibunda* exposed to high concentrations of copper // Bull. Environ. Contam. Toxicol, 2005. — V. 74. — P. 120-125.
23. Schjolden J., Sorensen J., Nilsson G. et al. The toxicity of copper to crucian carp (*Carassius carassius*) in soft water // Science of The Total Environment, 2007. — V. 384. — № 1-3. — P. 239-251.

Матеріал поступив в редакцію 27.02.09.

O.V. Roshchina, I.I. Rudneva

EVALUATION OF FUNGICIDE CUPROCSAT TOXICITY WITH THE USE OF FISH MARKERS

Institute of Biology of Southern Seas, Sevastopol

The effect of fungicide Cuprocsat on the activity of serum aminotransferases in the Black Sea scorpion fish *Scorpena porcus* was studied. No difference was revealed in the Cu accumulation in muscles of exposed and control group fishes incubated in the sea water at Cu concentration of 1, 10 and 100 MACs. On the whole fish enzymes responses demonstrated a phase character which could be used to assess the status of fishes and their habitat.



БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547.47.622
547.484.4

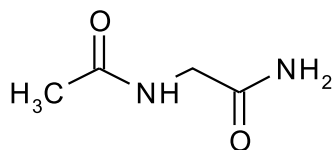
М.И. Голубева¹, Г.И. Рожнов¹, Т.М. Орлова¹,
Н.Г. Иванов², М.В. Бидевкина², Э.А. Федорова¹,
В.Ю. Ковтун³, Н.В. Котельникова³

¹ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
Старая Купавна, Москов. обл.

²ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

³НПЦ «Фармзащита», Москва

АМИД N-АЦЕТИЛГЛИЦИНА (АГЛИАМ) АМИД N-АЦЕТИЛАМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ



$C_4H_8N_2O_2$. М.м. 116,12. Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл.}$ 136–140 °С. Растворимость в воде 2,17 %, легко растворим в спиртах, практически не растворяется в эфире, бензоле, очень трудно – в апротонных растворителях.

Аглиам – производное аминокислоты, структурный аналог глицина. Является оригинальным препаратом ноотропного действия, рекомендован как средство для стабилизации и улучшения операторской и интеллектуальной деятельности, может применяться для лечения нарушений деятельности центральной нервной системы, при травмах мозга, а также в геронтологии. Терапевтическая доза 200 мг.

Аглиам не входит в список мутагенов, канцерогенов и тератогенов.

По параметрам острой токсичности в соответствии с существующими классификациями аглиам относится к малоопасным веществам при внутрижелудочном введении ($DL_{50} > 10$ г/кг) и практически нетоксичным соединениям при внутрибрюшинном поступлении ($DL_{50} > 1,5$ г/кг). Видовая и половая чув-

ствительность не выражена. Аглиам не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки глаз; вызывает слабую кратковременную гиперемия при контакте с кожей. У препарата не выявлена способность проникать через неповрежденную кожу в количестве, вызывающем развитие интоксикации; способность к кумуляции не выражена.

Для изучения влияния аглиама при однократном ингаляционном и субхроническом внутрижелудочном поступлении в организм крыс использовали тесты, адекватно отражающие общетоксическое действие и специфические эффекты ноотропных препаратов. У экспериментальных животных исследовали: функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек, надпочечников, работоспособность (мышечная сила). Кроме того, оценивали состояние перекисного окисления липидов, действие на липидный состав клеточных мембран (на модели эритроцитов), показатели морфологического состава периферической крови и состояние ее свертывающей системы. Изучали влияние аглиама на иммунную систему.

В результате проведенных исследований установлено, что аглиам при различных путях воздействия (внутри, ингаляционно) оказывает многостороннее влияние на функциональное состояние органов и систем: печень (угнетение углеводного обмена, в том числе гликогенсинтетической функции, и окислительных процессов), почки (нарушение фильтрационной и осморегулирующей функций), клеточные мембраны (изменение липидного состава, свидетельствующее об их дестабилизации), процессы перекисного окисления липидов (изменение активности каталазы в крови при отсутствии влияния на ТБК-активные продукты), реологические свойства крови (гипокоагуляция – при длительном воздействии).

Следует отметить дозозависимое повышение работоспособности крыс после острого ин-

галяционного воздействия аглиама, о чем свидетельствует увеличение (в 2–3 раза по сравнению с контролем) времени «удержания» крыс на металлической сетке.

При повторном воздействии аглиама у всех подопытных животных наблюдали снижение способности к суммации подпороговых импульсов (повышение порога нервно-мышечной передачи), особенно выраженное в начале эксперимента. Это может указывать на седативный эффект аглиама.

В условиях проведенных экспериментов препарат не оказал существенного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Анализ результатов исследования иммунотропных свойств аглиама показал, что препарат оказывает дозозависимое стимулирующее действие на Т- и В-клеточные звенья иммунитета. Наиболее выраженное влияние отмечено на показатели гуморального иммунитета: увеличение в сыворотке крови титров гемолитинов и гемагглютининов. В меньшей степени проявилось действие аглиама на клеточный иммунитет: усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа (только при длительном введении), стимуляция розеткообразования в селезенке (при воздействии в высоких дозах и концентрациях). Показано, что аглиам проявляет сенсибилизирующие свойства (возможно развитие индивидуальной непереносимости).

Lim_{ac} и Lim_{im} аэрозоля аглиама (4 ч, крысы) установлен на уровне $5,25 \text{ мг/м}^3$ по влиянию на функциональное состояние печени и липидный состав клеточных мембран, а также на иммунную систему.

При повторном в/ж введении (1,5 месяца, 6 раз в неделю, крысы) доза препарата $0,15 \text{ мг/кг}$ может быть оценена как близкая к пороговой по влиянию на показатели иммунитета, в том числе по способности оказывать сенсибилизирующее действие.

Изучалось влияние аглиама на органолептические свойства воды и санитарный режим водоема по биохимическому потреблению кислорода (БПК). Растворы с концентрациями 1000, 10000 и 20000 мг/л не имели запаха, привкуса и окраски, не были склонны к пенообразованию и опалесценции. С течением времени (через 5 и 10 дней) органолептические свойства растворов не изменялись. $ПК_{орг}$ превышает 20000 мг/л. При изучении динамики БПК₅ были исследованы 5 концентраций: 0,5, 1, 10 и 100 мг/л. Выявлено стимулирующее влияние аглиама на процессы биологического потребления кислорода.

Пороговая концентрация по общесанитарному признаку вредности – $0,5 \text{ мг/л}$.

ПДК аглиама в воздухе рабочей зоны установлена на уровне $0,3 \text{ мг/м}^3$, аэрозоль, 2 класс опасности (ГН 2.2.5.1827-03, доп. № 1 к ГН 2.2.5.1313-03).

Метод определения в воздухе – спектрофотометрический. Диапазон измеряемых концентраций $0,15–1,5 \text{ мг/м}^3$.

Установлен ОБУВ аглиама в атмосферном воздухе населенных мест $0,01 \text{ мг/м}^3$ (ГН 2.1.6.2309-07).

Рекомендован ОДУ аглиама в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования $0,0006 \text{ мг/л}$ по санитарно-токсикологическому показателю вредности, класс опасности 1.

Материал поступил в редакцию 28.04.09.

УДК [615.211:615.462].099

Г.Н. Алеева, Е.В. Арзамасцев, В.Л. Голубых, Е.Л. Левицкая, В.П. Полуэктова, Л.В. Габова

Лаборатория лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий»

Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, Москва

ТОКСИЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК АЗАФЕНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ОПЫТАХ НА СОБАКАХ

Азафен (пипофезин) – препарат из группы трициклических антидепрессантов (ТЦА) и не-селективных ингибиторов обратного захвата моноаминов, оказывающий, наряду с тимоаналептическим, седативное и анксиолитическое действие. В отличие от других ТЦА, практически не обладает М-холиноблокирующими эффектами и не влияет на активность моноаминооксидазы, что предопределяет его хорошую переносимость и минимум побочных эффектов [1]. Препарат разработан в ЦХЛС-ВНИХФИ под руководством М.Д. Машковского [2] и широко применялся в психиатрической и общей медицинской практике до 1990-х гг. С 2007 г. ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» стало выпускать новую лекарственную форму препарата – таблетки с модифицированным высвобождением по 150 мг (Азафен МВ). Модифицированное высвобождение препарата нивелирует колебания уровня его концентрации, характерные для начального пе-

риода всасывания короткодействующих антидепрессантов, обеспечивает постепенное развитие и увеличение продолжительности эффекта, а также поддержание оптимальных уровней терапевтической концентрации, и избавляет от необходимости многократного в течение дня приема большого количества таблеток, способствует приверженности больных к лечению данным препаратом.

Целью исследования было изучение общетоксического действия азафена в таблетках с модифицированным высвобождением по 150 мг в условиях хронического эксперимента.

Исследование выполнено в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [3].

Эксперименты проведены на 10 беспородных собаках-самцах с массой тела от 16,2 до 18,3 кг, которые были разделены на контрольную и опытную группы по 5 особей в каждой. Азафен в готовой лекарственной форме (таблетки для приема внутрь по 150 мг с модифицированным высвобождением) в дозе 67 мг/кг скармливали собакам опытной группы с небольшим количеством творога ежедневно в течение двух месяцев. Исследуемая доза препарата в 10 раз превышала максимальную суточную дозу, рекомендуемую для человека (500 мг/человека в день или 6,7 мг/кг). Контрольные животные получали соответствующее количество творога.

После окончания эксперимента была проведена эвтаназия животных передозировкой тиопентала с премедикацией дроперидолом, их внутренние органы были подвергнуты макроскопическому и патогистологическому исследованию [3]. Вскрытие животных проводили сразу же после их гибели, по полной патологоанатомической схеме, что исключало возможный аутолиз тканей и позволяло проводить дополнительные исследования. На каждое животное составляли полный протокол вскрытия с характеристикой патологоанатомических и морфологических признаков во всех органах и системах организма.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистических программ «Statistica 6,0» и «Excel 2000» на компьютере PC/AT Pentium 3.

Установлено, что пероральное назначение собакам на протяжении двух месяцев таблеток азафена пролонгированного действия в дозе 67 мг/кг не оказывало влияния на общее состояние и поведение животных. В течение всего эксперимента не отмечалось значимого влияния

препарата на динамику массы тела и ректальной температуры собак.

Электрокардиографическое исследование, проведенное до начала опытов и после 2-месячного введения собакам таблеток азафена пролонгированного действия в дозе 67 мг/кг, не выявило повышения частоты сердечных сокращений и изменений параметров ЭКГ. У опытных и контрольных животных все показатели ЭКГ не выходили за пределы физиологических колебаний, характерных для данного вида лабораторных животных.

При изучении в динамике морфологического состава периферической крови достоверных различий гематологических показателей у животных сравниваемых групп не обнаружено.

В ходе исследования не выявлено существенных изменений в уровне общего белка в сыворотке крови, что указывает на стабильность белковообразующей функции печени на фоне длительного назначения таблеток азафена пролонгированного действия. Кроме того, как показали результаты исследования, препарат в дозе 67 мг/кг при курсовом введении не вызывал значимых изменений содержания общего билирубина и активности изучаемых ферментов сыворотки крови собак, холестерина и триглицеридов, уровня глюкозы, мочевины и креатинина по сравнению с исходными показателями и данными контрольных животных. Установлено, что 2-месячное введение таблеток азафена пролонгированного действия в испытанной дозе не оказывает повреждающего действия на функцию печени и почек, состояние белкового, жирового и углеводного обмена.

При макроскопическом исследовании у собак как контрольной, так и опытной группы, внутренние органы имели обычное расположение, окраску и размеры. В плевральной, брюшной полостях выпота не было обнаружено. Патологических изменений гистоструктуры внутренних органов, а также головного мозга, после двухмесячного воздействия таблеток азафена выявлено не было.

Заключение. Азафен в лекарственной форме таблетки с модифицированным высвобождением по 150 мг в испытанной дозе 67 мг/кг (10-кратная максимальная суточная доза, рекомендуемая для человека) в условиях 2-месячного хронического эксперимента на собаках хорошо переносится животными и не влияет на их общее состояние и поведенческую активность; не приводит к изменению гематологических показателей периферической крови собак, а также функционального состояния основных орга-

нов и систем подопытных животных (по данным использованных биохимических тестов и ЭКГ). Отсутствие токсических повреждений внутренних органов, общих и местных токсико-аллергических реакций, связанных с действием азафена, подтверждено результатами патоморфологических исследований, проведенных после окончания хронического опыта. Местно-раздражающего действия препарата в хронических опытах на собаках в испытанных дозах 67 мг/кг при длительном внутрижелудочном введении не установлено.

Список литературы

1. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей, 15-е изд., перераб., испр. и доп.* — М.: РИИ «Новая волна», 2008.
2. *Андреева Н.И., Аснина В.В., Либерман С.С. Отечественные антидепрессанты. Азафен // Химико-фармацевтический журнал, 2000. — № 34 (5). — С. 16-20.*
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Р.У.Хабриева.* — М.: Медицина, 2005.
4. *Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О. и др. Проблема нормы в токсикологии. Под общ. ред. И.М. Трахтенберг.* — М.: Медицина, 1991.

Материал поступил в редакцию 29.04.09.

УДК 547.56

М.В. Бидевкина¹, Н.Г. Иванов¹, Е.Б. Гугля¹,
М.Г. Домшляк²

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

²НИИ медицины труда РАМН, Москва

4,4-ДИЭФИР-1,4-НАФТОХИНОН-2-ДИАЗИД СУЛЬФОКИСЛОТЫ И 2,4,4-ТРИОКСИ- БЕНЗОФЕНОНА (Светочувствительный продукт № 332)

$C_{33}H_{18}N_4O_{10}S_2$. М.м. 694,55. Мелкокристаллический порошок хорошо растворимый в диоксане и других органических растворителях, нерастворим в воде.

4,4-Диэфир-1,4-нафтохинон-2-диазид сульфокислоты и 2,4,4-триоксибензофенона (ДНСТ) используется в электронной промышленности в качестве основного компонента позитивных фоторезисторов.

DL_{50} при внутрижелудочном введении ДНСТ для крыс и мышей превышает 10 г/кг (IV класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76).

ДНСТ не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз кролика. ДНСТ не проникает в организм через неповрежденные кожные покровы в количествах, вызывающих развитие клинической картины отравления и гибель подопытных животных. При повторном введении в желудок в дозе 1 г/кг ДНСТ не обладает способностью кумулировать в организме. Сенсибилизирующего действия ДНСТ в опытах на морских свинках при внутрикожных и накожных аппликациях не выявлено.

Для определения Lim_{ac} аэрозоля ДНСТ были испытаны 3 концентрации: $487,1 \pm 50,3$, $312,6 \pm 33,2$ и $150,4 \pm 19,6$ мг/м³. У белых крыс оценивали функциональное состояние дыхательной системы (частота дыхания, качественный и количественный анализ смывов из легких и носоглотки), нервной системы (поведенческие реакции), печени (активность в сыворотке крови АсАТ, АлАТ, ФМФА, содержание гиппуровой кислоты в моче), почек (диурез, содержание в моче белка и хлоридов).

При воздействии ДНСТ в концентрации на уровне $487,1$ мг/м³ отмечалось повышение вертикальной (оп.: $10,1 \pm 0,8$, контр.: $6,0 \pm 0,9$, $p < 0,05$) и горизонтальной (оп.: $47,8 \pm 2,7$, контр.: $31,9 \pm 1,6$, $p < 0,05$) подвижности крыс в тесте «открытое поле». Частота дыхания, количественный состав смывов из дыхательных путей, активность ферментов в сыворотке крови, содержание в моче гиппуровой кислоты, белка и хлоридов в опытной группе не отличалось от контроля. Аэрозоль ДНСТ в концентрациях на уровне $312,6$ и $150,4$ мг/м³ не вызывал нарушения функционального состояния дыхательной системы, печени и почек.

Проведен ана-телофазный анализ костного мозга крыс после ингаляционного воздействия препарата в максимально испытанной концентрации. Частота хромосомных aberrаций (оп.: $1,07 \pm 0,13$, контр.: $1,04 \pm 0,11$), частота слипаний (оп.: $4,49 \pm 0,25$ %, контр.: $4,64 \pm 0,36$ %), частота отставаний (оп.: $0,21 \pm 0,1$ %, контр.: $0,20 \pm 0,09$ %) и митотический индекс (оп.: $2,08 \pm 0,11$, контр.: $2,05 \pm 0,1$) в подопытной группе статистически не отличались от контроля. Таким образом, однократное ингаляционное воздействие ДНСТ в концентрации на уровне $487,1$ мг/м³ не вызывало цитогенетического эффекта в клетках костного мозга крыс.

Полученные результаты свидетельствуют о низкой токсичности и опасности ДНСТ при различных путях поступления в организм.

Для ДНСТ установлена ПДК в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³, аэрозоль, 4-ый класс опасности (ГН 2.2.5.1313-03).

Метод определения в воздухе – спектрофотометрический. Диапазон измеряемых концентраций 5 – 50 мг/м³.

Материал поступил в редакцию 28.04.09.

УДК 615.211.099.036.12

Г.Н. Алеева, Е.В. Арзамасцев, К.И. Малиновская, Л.В. Габова, В.П. Полуэктова, А.Ш. Амбарцумян
Лаборатория лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий»

Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, Москва

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЗАФЕНА

Азафен (пипофезин) – антидепрессант из группы трициклических соединений (ТЦА) синтезирован и изучен в ЦХЛС-ВНИХФИ под руководством М.Д. Машковского [1]. Обладает тимоаналептической активностью в сочетании с седативным и анксиолитическим эффектами. В отличие от других ТЦА, практически не оказывает М-холиноблокирующего действия и не влияет на активность МАО, что предопределяет его хорошую переносимость и минимум побочных эффектов [2–4]. Широко применялся в психиатрической и соматической практике до 1990-х гг. Несколько лет назад производство азафена возобновлено на ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», в связи с чем проведен комплекс необходимых доклинических испытаний, в т.ч. исследование хронической токсичности активной фармацевтической субстанции [5].

Изучение хронической токсичности субстанции азафена в условиях 6-месячного эксперимента проведено на 120 крысах Wistar (самцы и самки, исходная масса тела 180–200 г) [5], которые были разделены на три группы по 40 особей в каждой (20 самцов и 20 самок). В первой опытной группе (опыт 1) субстанцию азафена вводили в дозе 67 мг/кг, во второй опытной группе (опыт 2) – в дозе 134 мг/кг. Выбранные для изучения дозы в 10 и 20 раз, соответственно, превышают максимальную суточную дозу азафена, рекомендованную для человека (500 мг или 6,7 мг/кг). Растворы азафена в дистиллированной воде готовили в концентрациях 2,5–5% *ex tempore* и в указанных дозах вводили крысам металлическим зондом внутрижелудочно ежедневно 1 раз в день в течение всего эксперимента. Контрольным животным в желудок вводили воду в соответствующем объеме.

Исследование хронической токсичности активной фармацевтической субстанции азафена выполнено в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [5].

После окончания хронического эксперимента проведена эвтаназия крыс передозировкой диэтилового эфира для патоморфологического исследования внутренних органов и тканей животных [5]. Полученные в каждом наблюдении комплексные патоморфологические данные от получавших препарат крыс сравнивали с данными контрольных животных.

Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с помощью статистических программ «Statistica 6,0» и «Excel 2000» на компьютере PC/AT Pentium 3.

В условиях хронического эксперимента было установлено, что фармацевтическая субстанция азафена в дозах 67 и 134 мг/кг при ежедневном введении крысам на всем протяжении опыта не вызывала существенных изменений общей поведенческой активности, аппетита, потребления корма и воды, шерстного покрова животных. Прирост массы тела опытных животных практически не отличался от контрольных.

Введение субстанции азафена в испытанных дозах не влияло на показатели периферической крови животных на всех этапах исследования.

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия изучаемого препарата на функцию печени и почек, а также состояние белкового, жирового и углеводного обменов. Установлена стабильность уровня активности «печеночных» ферментов – аспартат- и аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы на протяжении всего эксперимента. Показатели активности указанных ферментов в сыворотке крови крыс сравниваемых групп значимо не отличались друг от друга и соответствовали физиологическим параметрам, характерным для данного вида лабораторных животных.

Отсутствие токсических повреждений внутренних органов, а также головного мозга, общих и местных токсико-аллергических реакций, связанных с действием субстанции азафена, было подтверждено результатами патоморфологических исследований, проведенных после окончания хронического эксперимента. Не установлено местно-раздражающего действия препарата при длительном внутрижелудочном введении крысам в испытанных дозах.

Заключение. В условиях 6-месячного эксперимента на крысах Wistar (самцы и самки) установлено, что субстанция азафена в дозах 67 и 134 мг/кг при длительном внутрижелудочном

введении хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на общее состояние, поведение, массу тела, на гематологические показатели, а также, по данным биохимических тестов, на функциональное состояние основных органов и систем организма подопытных животных. Отсутствие токсических повреждений внутренних органов, общих и местных токсико-аллергических реакций, связанных с действием субстанции азафена, подтверждено результатами патоморфологических исследований, проведенных после окончания хронического эксперимента.

Список литературы

1. Машковский М.Д., Полежаева А.И. // Фармакология и токсикология, 1969. — № 6. — С. 656-662.
2. Машковский М.Д. Лекарственные сред-

ства: пособие для врачей, 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА «Новая волна», 2008. — С. 101-102.

3. Андреева Н.И., Аснина В.В., Либерман С.С. Отечественные антидепрессанты. Азафен // Химио-фармацевтический журнал, 2000. — № 34 (5). — С. 16-20.

4. Шинаев Н.Н., Акжигитов Р.Г., Галкина И.В. и др. Возвращение азафена в клиническую практику // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2001. — № 10 (101). — С. 55-56.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005.

Материал поступил в редакцию 29.04.09.

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Новейший медицинский энциклопедический словарь / Сост. В.И. Бородулина, А.В. Тополянский. — 5-е изд., испр., доп. — М.: Эксмо, 2009. — 959 с. — (Мед. энциклопедия). 3000 экз.

Мюллер З. Неотложная помощь: Справочник практ. врача / Пер. с нем. — 2-е изд., перераб., доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 527 с. 3000 экз.

Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 156 с. 1000 экз.

Судебная медицина: Руководство к практическим занятиям: Учеб. пособие для вузов / Под ред. Ю.И. Пиголкина. — 2-е изд., испр., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 156 с. 2000 экз.

Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью / Под ред. В.А. Клевно. — М.: ГЭОТАР-Ме-

диа, 2009. — 301 с. — (Б-ка врача-специалиста: Судеб. медицина). 1500 экз.

Экология. Военная экология: Учеб. пособие для вузов / Под общ. ред. В.В. Гутенева. — М., Волгоград: ПринТерра, 2008. — 718 с. 2000 экз.

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Environmental Health Criteria № 239: Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals. Geneva, 2009. www.who.int/ipcs/en

WHO Library Cataloguing in Publication Data. WHO Technical Report Series № 954. JECFA 7th Report: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Geneva, 2009. www.who.int/ipcs/en

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) monographs. Food additives. Geneva, 2009. www.who.int/ipcs/en

К.К. Сидоров, А.А. Виноградова

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в июле-августе 2009 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока государственной регистрации
1	Три (карбонилдигидразид N ₂ O) кадмий дихлорат C ₃ H ₁₈ CdCl ₂ N ₁₂ O ₁₁	111275-28-6	Трис (карбогидразид) кадмий II перхлорат; циркон	77.99.26.8.У. 4400.5.06 ВТ 001805	19.07.2009
2	2-Метилбут-2-ен C ₅ H ₁₀	513-35-9	β-Изоамилен; 2-метил-2-бутен; 1,1,2-триметилэтилен; триметилэтилен	77.99.26.8.У. 10396.10.06 ВТ 002474	02.07.2009

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
3	2-Хлор-2-метилпропан C_4H_9Cl	507-20-0	2-Хлоризобутан; триметилхлорметан; трет-бутилхлорид; трет-бутилхлористый	77.99.26.8.У. 5452.6.06 ВТ 002493	12.08.2009
4	Галлий Ga	7440-55-3	Галлий	77.99.26.8.У. 9911.9.06 АТ 002832	05.07.2009
5	Полимер β-Д-фруктофуранозил-α-Д-глюкопиранозиды с пропан-1,2,3-триолом и метилоксираном $[(C_{12}H_{22}O_{11})_m(C_3H_8O_3)_n(C_3H_6O)_x]$	79643-08-6	Полиэфир сахарозы, глицерина и окиси пропилена; полиэфир СГ-500	77.99.26.8.У. 11058.10.06 ВТ 002833	12.07.2009
6	Бис(О,О-алкил C_4 (изобутил), C_8 (этилгексил)фосфородитиоат-S, S') цинка		Алкил C_4 (изобутил), C_8 (этилгексил)эфир дитиофосфорной кислоты цинковая соль (2:1); алкил C_4 (изобутил), C_8 (этилгексил) дитиофосфат цинка (2:1); входит в состав присадки ЦД-7, ДФ-11	77.99.26.8.У. 8072.8.06 ВТ 002835	17.07.2009
7	α-1-Бутоксизтил-ω-[4-(1,3,5-триметилгексил)фенокси]поли(окси-1,2-этандиол) $C_{21}H_{32}O_2(C_2H_4O)_n$		Ацеталь бутилмоноалкилфенилполиоксиэтиленгликоля; входит в состав Феноксола 9/10 БВ	77.99.26.8.У. 8071.8.06 ВТ 002836	17.07.2009
8	Продукт реакции таллового масла с тетраэтиленпентамином, ацетат	95193-65-0	Алкилимидазолин ацетат; входит в состав Dodicor V 5277 и Dodicor V 4712	77.99.26.8.У. 8073.8.06 ВТ 002838	19.07.2009
9	N-[4-(Фениламино)фенил]амид алкенил C_{12} - C_{14} -бутандиовой кислоты калиевая соль $C_{28-30}H_{37-41}NKO_3$		2-[N-[(4-Фениламино)фенил]-2-оксоэтиламин]алкенил C_{12} - C_{14} -ацетат калия; калиевая форма N-(4-анилинофенил)амида алкенил C_{12} - C_{14} янтарной кислоты; Каскад МК-2000» (водный раствор)	77.99.26.8.У. 8947.8.06 ВТ 002839	19.07.2009
10	2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбонат трикалия моногидрат $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$	6100-05-6	Лимоннокислый калий трехзамещенный моногидрат; лимонной кислоты трикалиевая соль моногидрат; цитрат трикалия моногидрат; входит в состав продукта Part 1 to Two Part Reagent Kit	77.99.26.8.У. 12903.11.06 ВТ 002840	24.07.2009
11	N,N'-Бис(4-хлорфенил)-3,12-диимино-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиимидамид $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$	55-56-1	1,6-Ди(п-хлорфенил)дигуанид гексан; 1,1'-гексаметиленбис [5-(4-хлорфенил)бигуанид]; хлоргексидин основание; Chlorhexidine base	77.99.26.8.У. 8946.8.06 ВТ 002841	24.07.2009
12	Алкил C_{10-13} (производные) бензола $C_{16}H_{26}-C_{19}H_{32}$	67774-74-7	Фенилалканы C_{10-13} (производные); входит в состав Opti Fluor	77.99.26.8.У. 12901.11.06 ВТ 002842	24.07.2009
13	3,8-Диамино-5-этил-6-фенилфенантридинийбромид $C_{21}H_{20}BrN_3$	1239-45-8	2,7-Диамино-10-этил-9-фенилфенантридинийбромид; этидиум бромид; этидиум бромид (водный раствор); Гомидиум бромид; Glocount ТМ; Glocount ТМ (водный раствор); входит в состав Glocount tablets	77.99.26.8.У. 12902.11.06 ВТ 002843	24.07.2009
14	Фракция широкая легких углеводородов		Предельные углеводороды C_2-C_6 и выше; фракция широкая легких углеводородов	77.99.27.8.У. 2903.4.08 ВТ 002845	31.07.2009
15	Формиат калия СНКО ₂	590-29-4	Муравьиной кислоты калиевая соль; метановой кислоты калиевая соль; муравьинокислый калий; формиат калия; противогололедный реагент ФК	77.99.26.8.У. 4170.6.07 ВТ 002846	10.08.2009

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 86*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистра-ции	Срок дейст-вия госреги-страции
1	1,1'-Азобискарбоамид $C_2H_4N_4O_2$	123-77-3	Азобискарбоамид; азобискарбоамид; азобискарбоксамид; диазенедикарбоксоамид; азодикарбоамид АС-(3-5) УМ; 1,1-азобисформамид; Порофор ЧХЗ-21; Азоформ А	77.99.26.8.У. 2938.4.09 ВТ 003084	08.04.09	временно до 24.03.12
2	Алюминий-молибден-титан AlMoTi		Лигатура на основе молибдена марки АМТ-1, АМТ-1Д, АМТ-2, АМТ-2Д	77.99.26.8.У. 4490.5.09 АТ 002412	14.05.09	временно до 29.01.12
3	Алюминий-молибден-цирконий AlMoZr		Лигатура молибден-цирконий-алюминий марки АЦМ	77.99.26.8.У. 4489.5.09 АТ 002417	14.05.09	временно до 11.02.12
4	Бензолуксусная кислота $C_8H_8O_2$	103-82-2	α -Толуиловая кислота; фенилуксусная кислота	77.99.26.8.У. 3433.4.09 ВТ 002460	14.04.09	временно до 12.05.12
5	Бис(1-метил-1-фенил-этил)пероксид $C_{18}H_{22}O_2$	80-43-3	Бис (α,α -диметилбензил) пероксид; ди- α -кумил пероксид; ди-изопропил бензолпероксид; пероксид кумила; дикумила пероксид	77.99.26.8.У. 2939.4.09 ВТ 003086	08.04.09	постоянно
6	1,1,2,3,3,3-Гексифтор-проп-1-ен окисленный, полимеризованный	69991-67-9	Перфторполипропиленоксид; полигексифторпропиленоксид; жидкость ПЭФ	77.99.26.8.У. 4493.5.09 ВТ 003082	14.05.09	временно до 10.03.12
7	Германиевый концентрат		Концентрат германиевый	77.99.26.8.У. 3232.4.09 АТ 003060	10.04.09	временно до 30.09.11
8	3-Изоцианатметил-3,5,5-триметилциклогексисилизоцианат $C_{12}H_{18}N_2O_2$	4098-71-9	Метилен (3,5,5-триметил-3,1-циклогексилен) изоцианат; 5-изоцианат-1-(изоцианатметил)-1,3,3-триметилциклогексан; эфир изоциановой кислоты с метилен (3,5,5-триметил-3,1-циклогексиленом); изофорондиизоцианат; изофорона диизоцианат; входит в состав продуктов: Катализатор 2К, Катализатор для праймера	77.99.26.8.У. 3233.4.09 ВТ 003089	10.04.09	временно до 06.04.12
9	Иттрий Y	7440-65-5	Иттрий; входит в состав лигатуры никелево-иттриевой	77.99.26.8.У. 4491.5.09 АТ 002351	14.05.09	временно до 01.10.11
10	3-Метил-1-бутилацетат $C_7H_{14}O_2$	123-92-2	3-Метилбутилэтанат; изоамиловый эфир уксусной кислоты; изопентилацетат; β -метилбутилацетат; 3-метилбутилацетат; изоамилацетат	77.99.26.8.У. 4487.5.09 ВТ 003092	14.05.09	временно до 15.04.12
11	Полиметилениполифениленизоцианат $[C_{15}H_{10}N_2O_2]_n$	9016-87-9	Эфир изоциановой кислоты с полиметилениполифениленом; полимер дифенилметандиизоцианата; полиметилениполифенилполиизоцианат; Desmodur 44V20L Isocyanat (Десмодур 44V20L изоцианат)	77.99.26.8.У. 3231.4.09 ВТ 003087	14.04.09	временно до 31.03.12

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия госрегистрации
12	Продукт взаимодействия жирных кислот таллового масла с N-(2-аминоэтил)-1,2-этандиамином, фуранди-2,5-оном, N-(2-аминоэтил)-N'-[2-[(2-аминоэтил)амино]этил]-1,2-этандиамином и N, N'-бис (2-аминоэтил)-1,2-этандиамином	68990-47-6	Продукт взаимодействия жирных кислот таллового масла с диэтилентриамином, малеиновым ангидридом, тетраэтиленпентаамином и триэтилететраамином	77.99.26.8.У. 4494.5.09 ВТ 003080	14.05.09	временно до 27.02.12
13	Самарий Sm	7440-19-9	Самарий	77.99.26.8.У. 4492.5.09 АТ 003064	14.05.09	временно до 16.10.11
14	Ферротитан		Ферротитан	77.99.26.8.У. 4488.5.09 АТ 003063	14.05.09	временно до 16.10.11

ИНФОРМАЦИЯ

10-ый ФОРУМ ПО ПЕСТИЦИДАМ И ГЕКСАХЛОРЦИКЛОГЕКСАНУ 6–10 СЕНТЯБРЯ 2009 г., ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА, г. БРНО

Организаторы Форума: Международная ассоциация по пестицидам и гексахлорциклогексану (ИНРА), Министерство по окружающей среде Чешской Республики, университет Масарика, Региональный центр по СОЗ стран Центральной и Восточной Европы, Федеральное агентство по окружающей среде Германии.

Тема Форума: Устаревшие запасы пестицидов в Центральной Европе, Восточной Европе, на Кавказе и Центральной Азии – современные методы решения этих проблем через 5 лет после подписания Стокгольмской конвенции по СОЗ.

Во время Форума состоятся следующие семинары:

- Прогресс в реализации проекта ФАО – Глобального Экологического Фонда (GEF) по созданию инфраструктуры в области устаревших пестицидов в девяти странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии

- Проект ЮНЕП-GEF по демонстрации и расширению применения устойчивых альтернатив для ДДТ в целях контроля за переносчи-

ками опасных заболеваний на южном Кавказе и в Центральной Азии

- Мониторинг устаревших пестицидов и гармонизация методов исследования, стратегий оценки риска для различных путей поступления и обмен информацией

- Применение системы MONET для мониторинга СОЗ в атмосферном воздухе в странах Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии и Африке. (*MONET является системой высокого уровня, направленной на оказание помощи и сотрудничество в области бизнеса, промышленности и научных учреждений и основанной на моделях технологических доказательств*)

- Прогресс технологических решений в области «технологии сожжения и альтернативных методов»

- Нетехнологические проблемы: организационные, юридические, аспекты передачи информации.

Более подробную информацию можно получить на веб сайте: www.hchforum.com/preliminaryProgramme.php