ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review

Научно-практический журнал

Издается с июля 1993 года, выходит 1 раз в 2 месяца

№ 6 (123), **2013**

СОДЕРЖАНИЕ

Б.А. Курляндский, Н.В. Завьялов
Полвека токсикологической службе государственного санитарно-эпидемиологического надзора в г. Москве 2

И.М. Трахтенберг, В.В. Бабиенко
Эколого-гигиенические и токсикологические аспекты воздействия на организм оксида азота и его прекурсоров 6

П.Г. Жминько, М.Л. Зиновьева
Тип комбинированного действия 7-гидроксикумарина и этилового спирта при острой пероральной интоксикации 10

Н.А. Мартынова, Л.Г. Горохова, Т.В. Романова
Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны 16

И.Л. Тутыхина, Е.С. Седова, А.А. Панкратов, Т.Н. Андреева, О.А. Безбородова, И.Б. Есмагамбетов, И.Ю. Грибова, М.Н. Гарас, М.М. Шмаров, Д.Ю. Логунов, Р.И. Якубовская
Изучение безопасности кандидатной вакцины против гриппа типа А на основе рекомбинантного аденовируса человека на грызунах 21

Г.М. Аветисов, Г.П. Простакишин *(дискуссия)*
К вопросу о нормировании токсичных веществ и радиационного воздействия 28

О.А. Гуськова, Н.В. Завьялов, Е.Л. Скворцова, И.С. Шейнина
Оценка токсичности химической продукции с использованием альтернативных методов 34

□ Экологическая токсикология

А.С. Федотов
Оценка токсичности ингибиторов коррозии «Азол 5030», «Азол 5031» и деэмульгатора «Азол 6001» для гидробионтов 39

Л.П. Капелькина, М.В. Чугунова, Т.В. Бардина, Л.А. Малышкина, А.О. Герасимов
Оценка токсичности буровых шламов 46

□ Съезды, конференции, совещания 52

□ Юбилейные даты 59

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

□ Реестр свидетельств о государственной регистрации 60

□ Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2013 году 63

CONTENTS

B.A. Kurlyandskiy, N.V. Zavyalov
Half a century of the Toxicology Service in the Sanitary and Epidemiological Surveillance network of Moscow 2

I.M. Trachtenberg, V.V. Babienko
Environmental-hygienic and toxicological aspects of nitric oxide and its precursors effects on the organism 6

P.G. Zhminko, M.L. Zinovieva
Type of combined action of 7-hydroxycoumarin and ethanol action at acute oral intoxication 10

N.A. Martynova, L.G. Gorokhova, T.V. Romanova
Toxicological evaluation of fluoxetine as a basis for its hygienic regulation in occupational air 10

I.L. Tutykhina, E.S. Sedova, A.A. Pankratov, T.N. Andreeva, O.A. Bezborodova, I.B. Esmagambetov, I.Y. Gribova, M.N. Garas, M.M. Shmarov, D.Y. Logunov, R.I. Iakubovskaia
Study of safety of a candidate vaccine based on human recombinant adenovirus against flu of type A in rodents 21

G. M. Avetisov, G.P. Prostakishin *(discussion)*
About the issue of Setting of Hygienic Norms for Toxic Substances and Radiation Exposure 28

O. A. Guskova, N.V. Zavyalov, E L. Skvorcova, I.S. Sheynina
Safety evaluation of products based on toxicological indicators with the use of alternative methods 34

□ Ecotoxicology

A.S. Fedotov
Toxicity assessment of corrosion inhibitors «Azol 5030», «Azol 5031», and demulsifier «Azol 6001» for hydrobionts 39

L.P. Kapelkina, M.V. Chugunova, T.V. Bardina, L.A. Malyshkina, A.O.Gerasimov
Evaluation of drill cuttings toxicity 46

□ Congresses, conferences, meetings 52

□ Anniversaries 59

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

□ Register of state registration certificates 60

□ List of writings published in «Toxicological Review» in 2013 63

УДК 615.91

ПОЛВЕКА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА В Г. МОСКВЕ

Б.А. Курляндский,
Н.В. Завьялов[1]

[1]*ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве», 129626, г. Москва*

Приведены основные направления деятельности токсикологической службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора в г. Москве за 50 лет

Ключевые слова: *токсичность, опасность.*

Шестидесятые годы прошлого века вошли в историю СССР как годы надежд, годы инициатив в общественной, социальной и научно-производственной деятельности. Не миновали эти тенденции и санитарную службу страны, побудив к жизни ряд стимулов в методах работы и организационной сфере. Четко обозначившееся профилактическое направление в деятельности санитарных органов повлекло за собой создание функциональных подразделений, обеспечивающих новые формы деятельности, что проявилось прежде всего в усилении аналитической работы, направленной на изучение состояния окружающей среды и здоровья населения.

В числе таких подразделений, созданных по инициативе Главного врача СЭС г. Москвы М.С. Соколовского, следует назвать вирусологическую лабораторию, лабораторию шума и вибрации, радиологическую лабораторию, а также токсикологическую лабораторию, созданную по предложению зав. отделом промышленной гигиены А.В. Цессарского. Задачей лаборатории стало изучение токсичности и опасности веществ, обращающихся в народном хозяйстве г. Москвы. Организатором и первым заведующим лабораторией был назначен кандидат медицинских наук Б.А. Курляндский.

В отличие от токсикологических лабораторий научно-исследовательских институтов работа токсикологической лаборатории МосгорСЭС носила в первую очередь экспертизный характер и строилась на основе предложений оперативных подразделений МосгорСЭС и СЭС районов г. Москвы, выявлявших новые вещества в процессе текущего и предупредительного надзора. Наряду с этим значительное место в организации работы занимал активный поиск опасных веществ непосредственно сотрудниками лаборатории, а также обращение московских предприятий и учреждений.

Потребности города с первых дней работы лаборатории определяли ее задачи, в первую очередь в области промышленной токсикологии. В качестве примера следует привести токсиколого-гигиеническое обеспечение проектирования и строительства новых подготовительных цехов завода «Каучук», которые в связи с их высокой опасностью были выведены за пределы г. Москвы. С этой целью была проведена большая работа по изучению токсичности и опасности химикатов-добавок резинового производства завода «Каучук» и разработка гигиенических нормативов (Г.Я. Кельман, 1965). Аналогичная работа была проведена по оздоровлению условий труда на мыльно-косметической фабрике «Свобода» (Ю.С. Ротенберг, 1969), повлекшая за собой разработку ПДК тиогликолевой (меркаптоуксусной) кислоты и соответственно необходимых профилактических мероприятий.

Следует сказать, что в 70-е годы большое место в деятельности СЭС г. Москвы занимали вопросы профилактики воздействия химических канцерогенных воздействий. Работа проводилась совместно с районными СЭС и Всесоюзным научным онкологическим центром. Важную роль сыграло консультативное участие в этой работе академика АМН СССР Л.М. Шабада.

Результатом работы явилось выполнение исследований, связанных с изучением канцерогенных воздействий бензидина и дианизидина (В.А. Генин, А.Г. Медведовский, Н.И. Невзорова, Б.А. Курляндский, 1978). Многолетняя работа в этом направлении позволила прийти к ряду важных научных обобщений, послуживших основой создания методики прогнозирования эффективных количеств и минимально действующих уровней химических канцерогенных веществ в окружающей среде (Н.И. Невзорова, Б.А. Курляндский, 1981). Практическим результатом работы послужило запрещение Минздравом СССР производства и использования в СССР бензидина и дианизидина в промышленных целях.

Огромный объем работы по оценке токсичности и опасности постоянно требовал интенсификации и оптимизации деятельности. С этой целью была выполнена специальная работа по использованию токсиколого-гигиенических критериев для ускоренной оценки опасности и приоритетности регламентирования

Курляндский Борис Аронович (Kurlyandskiy Boris Aronovich), доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, bokur6@yandex.ru
Завьялов Николай Всеволодович (Zavyalov Nikolay Vsevolodovich), кандидат медицинских наук, зав. отделом профилактической токсикологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», nik-zav@mail.ru

промышленных веществ и создания соответствующей методики (Н.В. Завьялов, Б.А. Курляндский, 1982).

Накопленный опыт позволил создать базовый документ, содержащий сведения об основных свойствах вещества, его токсичности и опасности. Документ был назван «Токсикологический паспорт химического вещества» и утвержден в качестве официального Главным государственным санитарным врачом РСФСР К.И. Акуловым.

К работам практической направленности следует отнести изучение токсичности и нормирование окиси пропилена (В.П. Пугаева, 1971), токсикологическую оценку и гигиеническое нормирование ряда алкильных производных пиридина для производств ионообменных смол (А.И. Духовная, 1972). Сложнейшую работу по обоснованию ПДК винилхлорида по показателю канцерогенности провел Н.Н. Стовбур (1982).

Всего за время работы лаборатории того периода было разработано более 30 гигиенических нормативов в различных средах и проведено более 600 экспериментальных оценок токсичности и опасности химических веществ для различных отраслей народного хозяйства.

Растущий опыт и постоянно расширяющиеся возможности лаборатории позволили выполнять на ее базе экспериментальные работы врачами районных СЭС. Примером такой работы может служить участие в оздоровлении условий труда и окружающей среды завода «Москабель», проведенной А.Р. Черноморским (1973) и завершившейся разработкой ПДК изомеров крезолов в атмосфере населенных мест с последующей защитой кандидатской диссертации.

Тогда же в 60-е годы важная работа была проведена лабораторией в связи с периодом разрядки напряженности в советско-американских отношениях и переговорами о запрещении химического оружия, состоявшая в изучении и гигиеническом нормировании веществ оборонного назначения с целью использования их в народном хозяйстве при производстве полимерных материалов. Работа была успешно выполнена (Б.А. Курляндский, В.П. Пугаева), завершившись разработкой токсиколого-гигиенических характеристик и нормативов для ряда фосфороорганических веществ.

Необходимость интенсификации работ по токсиколого-гигиенической оценке химических веществ постоянно требовала новых методов исследования. Так, в лаборатории были разработаны оригинальные затравочные камеры для работы с животными, применяемые по сей день (Б.А. Курляндский, 1964). Была разработана современная методика по ускоренной оценке токсичности и опасности химических веществ в опытах на изолированных митохондриях печени крыс (Ю.С. Ротенберг, 1977). Высокая корреляция полученных *in vitro* результатов с экспериментально установленными ПДК позволила разработать специальную формулу по прогнозированию гигиенических нормативов в краткосрочных опытах на изолированных митохондриях печени крыс (Ю.С. Ротенберг, Н.А. Сербиновская, 1977–1980). Был также проведен ряд работ фундаментальной направленности, таких как «О природе фазовости в реакции организма при длительном действии химических веществ в малых концентрациях» (Б.А. Курляндский, 1977), «Изучение влияния промышленных веществ на биоэнергетические процессы организма в гигиене и токсикологии (Ю.С. Ротенберг, 1980) «Промышленно-токсикологическое исследование длительного действия паров CCl_4 на механизмы регуляции синтеза белка» (В.Е. Безсмертный, 1971), «О влиянии токсических веществ на обмен катехоламинов (С.И. Клочкова, 1980) и др.

Сочетание бюджетной и внебюджетной деятельности дало возможность лаборатории приобретать и осваивать современное высокоэффективное оборудование и модифицировать его для работы с животными. Так, были разработаны и внедрены специальные танталовые электроды для снятия электроэнцефалограмм и полярограмм у крыс *in vivo* и создан метод их фиксации (Ю.С. Ротенберг, Л.А. Томилина). Использование полярографа позволило одновременно с ЭКГ снимать с тех же электродов показатели напряжения кислорода в головном мозге и т.д. Для интереса надо отметить ювелирную работу Н.Н. Стовбура по использованию рентгеновского аппарата для выявления изменений в скелете крыс при воздействии хлористого винила. К сказанному можно лишь добавить, что на базе лаборатории ее сотрудниками и сотрудниками районных СЭС были выполнены 2 докторские и 12 кандидатских диссертаций. Цифра в системе санэпиднадзора не превзойденная до сих пор.

Реальным разделом работы являлся химико-аналитический, без которого деятельность токсикологической лаборатории невозможна вообще. В лаборатории работали химики высочайшей квалификации под руководством Н.Д. Розовой – Л.Г. Шефтель, С.И. Тюхтенева, Л.М. Книжникова. Химическая группа была прекрасно оснащена полярографами, приборами ГЖХ и ВЭЖХ, и наши химики с этой аппаратурой прекрасно справлялись, разработав более 50 новых методов определения токсических веществ и осуществляя текущий лабораторный надзор при экспериментальных исследованиях.

Важное место в работе лаборатории занимали инженеры: М.Я. Сигал, Ю.Н. Вишневецкий, обеспечивавшие бесперебойную работу сложного электронного оборудования и разработку новых оригинальных методов.

Нельзя не отметить прекрасную работу лаборантов, выпускников медицинского училища санитарных фельдшеров-лаборантов Л. Фаешкиной, Л. Аникиной, Ю. Саневского, Г. Луневой, Л. Титовой, сестер Б. и М. Комановских, Р. Мордкович, Н. Мигда, С. Посудневской и др.

Следует также сказать, что лаборатория имеет собственный виварий, отличную работу которого обеспечивали в разное время заведующие К.К. Гусева, В.В. Киселев и самозабвенные работницы вивария Н.М. Адоньева, В.И. Сычева и др. Огромное им спасибо!

Накопленные сотрудниками лаборатории результаты работы широко публиковались в материалах конференций и съездов, а также в многочисленных журнальных статьях и монографиях.

За работу по созданию токсикологической лаборатории Б.А. Курляндский был награжден орденом СССР «Знак почёта». В 1978 г. Б.А. Курляндского на посту заведующего сменил кандидат медицинских наук В.Е. Безсмертный, а в 1982 г. заведующим лабораторией был назначен кандидат медицинских наук Н.В. Завьялов.

Произошедшие в стране изменения в методах и формах Государственного санитарного надзора потребовали проведения соответствующих изменений в деятельности токсикологической службы, обусловленные, в первую очередь, введением в стране системы государственной регистрации потенциально опасных химических и биологических веществ и материалов. Это обсто-

ятельство потребовало существенного увеличения объема работ с точки зрения обеспечения экспертизы веществ, обращающихся в народном хозяйстве.

В 1995 г. лаборатория токсикологии была преобразована в Отдел токсиколого-гигиенических исследований и экспертиз, а затем в 2000 г. в Отдел профилактической токсикологии (далее ОПТ) с соответствующими штатами и материальным обеспечением.

В настоящее время ОПТ состоит из трех подразделений: Отделение токсиколого-гигиенических оценок и экспертиз (заведующая – Е.Л. Скворцова), Отделение токсикологических и гигиенических исследований (заведующий А.П. Чекмарев) и вивария (заведующая – В.И. Сорокина). Общее количество сотрудников – 39 человек, из них с высшим образованием – 18, со средним специальным образованием – 12, обслуживающий персонал – 9. Практически 100% специалистов с высшим и средним образованием имеют высшую и первую квалификационные категории; три специалиста имеют ученые степени кандидата медицинских наук (Н.В. Завьялов, Е.Л. Скворцова, Н.И. Невзорова) и двое – кандидата химических наук (Л.А. Якушева, Г.В. Бастракова). О.А. Гуськова учится в заочной аспирантуре РМАПО Минздрава России.

Многие специалисты со средним специальным образованием успешно совмещали работу с заочной формой обучения в ВУЗах – со времени создания лаборатории окончили институты более 20 человек, еще 4 сотрудника учатся в институтах в настоящее время (М.Г. Данилова, А.К. Земчихина, Т.А. Леонова, М.В. Петрухина). Сотрудники активно решали демографические проблемы страны, становясь мамами, папами, бабушками, дедушками.

Основными направлениями деятельности токсикологической службы санэпиднадзора г. Москвы сегодня являются:

– обеспечение государственных заданий;

– лабораторное сопровождение государственной регистрации продукции на территории России и Таможенного союза (Россия, Беларусь, Казахстан);

– осуществление работы по экспертизе реальной и потенциальной опасности химических веществ, композиций, материалов и изделий из них, объектов окружающей среды для отдельных групп населения и оценки риска в условиях региональной специфики;

– проведение лабораторного контроля в области токсиколого-гигиенических и санитарно-химических исследований и экспертиз химических веществ, композиций, материалов и изделий из них;

– информационное обеспечение по вопросам химической безопасности;

– участие в оценке риска для здоровья населения загрязнений химическими веществами объектов окружающей и производственной среды;

– осуществление токсикологического мониторинга в г. Москве.

Отдел аккредитован в системе Федеральной службы по аккредитации в немецкой системе DAKKS. Объектами исследования являются: изделия детского ассортимента; парфюмерно-косметическая продукция; средства и изделия гигиены полости рта; химическая и нефтехимическая продукция производственного назначения; товары бытовой химии; строительно-отделочные материалы; мебель; одежда и обувь; издательская продукция; средства личной гигиены; изделия медицинского назначения; изделия, контактирующие с кожей и слизистыми человека; средства индивидуальной защиты; материалы, изделия, контактирующие с пищевой продукцией.

В настоящее врем в соответствии с утвержденной Ведомственной программой Роспотребнадзора (Приказ № 287 от 08.05.2013 г.) отдел включен в список испытательных центров для подготовки к аккредитации в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP). Ведется активная работа в этом направлении.

Работа отдела строится в соответствии со всеми современными нормативными документами. Создание Таможенного союза России, Беларуси и Казахстана привело к созданию и внедрению в работу Отдела Технических регламентов, Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований.

Отдел активно работает по подготовке санитарно-эпидемиологических заключений, свидетельств о государственной регистрации на различные виды продукции. Очень важным разделом работы является выполнение Государственных заданий по обеспечению государственного санитарного надзора на территории г. Москвы.

В рамках проведения токсикологического мониторинга в отделе ежегодно регистрируется 13–15 тысяч случаев острых отравлений химической этиологии в г. Москве (ф. № 58-1/у; ф. № 12-12).

В своей работе отделом используются традиционные методы токсикометрии на лабораторных животных, современные санитарно-химические методы (ГЖХ, ВЭЖХ, хроматомасс-спектрометрия, спектрофотометрия, флюорометрия и др.). Активно внедряются и используются альтернативные методы исследования *in vitro* (на сперме крупного рогатого скота, на бактериях, HET-CAM-допплерография, фитотесты, простейшие микроорганизмы). Причем в разработке ряда из них сотрудники отдела принимали активное участие.

В среднем за год в отделе проходит токсиколого-гигиеническую оценку 3000 образцов различных видов продукции.

Отдел активно участвует в проведении научно-практических работ, сотрудничает с различными организациями, ассоциациями (РПКА, АПиБХ, Союз химиков и др.), участвует в различных проектах по разработке новых нормативных документов, совместно с научно-исследовательскими институтами и с Федеральным центром Роспотребнадзора, в работе Съездов токсикологов РФ; в международных конференциях и съездах (Международные съезды по альтернативным методам исследования – Италия, Канада). За успешную работу руководителю Отдела Н.В. Завьялову присвоено звание «Заслуженный врач Российской федерации».

Современные направления развития токсикологии, проблемы по химической безопасности человека и окружающей среды и пути их решения определены в «Материалах IV-го Съезда токсикологов России». В этом направлении будет работать и отдел профилактической токсикологии ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве».

Выражаем огромную благодарность и признательность всем сотрудникам отдела (лаборатории), работавшим в разное время, и тем, кто продолжает трудиться в настоящее время.

B.A.Kurlyandskiy, N.V.Zavyalov[1]

Half a century of the Toxicology Service in the Sanitary and Epidemiological Surveillance Network of Moscow

[1]FBHE «Sanitary and Epidemiological Center in Moscow», 129626, Moscow, Russian Federation

The main directions of activity of the Toxicology Service in the Sanitary and Epidemiological Surveillance network of Moscow over 50 year period are highlighted.

Key words: *toxicity, hazard*

Материал поступил в редакцию 07.11.2013 г.

УДК 615.9 : 615.099

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ПРЕКУРСОРОВ

И.М. Трахтенберг[1], В.В. Бабиенко[2]

[1] ГУ «Институт медицины труда НАМНУ», 01033, г. Киев, Украина
[2] Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, Украина

Целью настоящей работы была оценка влияния прекурсоров оксида азота (NO) на состояние основных регуляторных систем организма. Показано, что введение нитрата натрия в субтоксических дозах приводит к достоверному ($p < 0,05$) увеличению в крови содержания метгемоглобина, при этом более выраженный прирост показателя наблюдается на фоне блокады аргинин-зависимого пути продукции NO.

Увеличение количества аргинина (основного прекурсора NO) в рационе животных позволило значительно снизить продукцию метгемоглобина. Данные изменения тесно коррелировали с содержанием нитратов и нитритов в плазме крови экспериментальных животных (соответственно $r = 0,74$ и 0,77). Установлено, что в условиях ингибирования NO-синтазы наблюдаются нарушения тканевого дыхания, возникновение некомпенсированного метаболического ацидоза, ускорение свободно-радикальных процессов. Обсуждается целесообразность пересмотра существующих гигиенических нормативов безопарного потребления нитратов и нитритов с пищей и питьевой водой.

Ключевые слова: *донозологическая диагностика, нитраты, оксид азота, гигиена, токсикология.*

Введение. При всех патологических процессах возникает нарушение регуляции метаболизма и функции соответствующих органов и систем организма [1, 2]. При этом существует достаточно большое число различных форм патологии, в которых такая дизрегуляция является не конечным результатом процесса, а его причиной. Такие формы патологии могут возникать на всех структурно-функциональных уровнях организма: от молекулярного до высших системных отношений. Все они объединяются термином «дизрегуляционная патология». До недавнего времени концепция дизрегуляционной патологии преимущественно рассматривалась через призму нейрофизиологии и клинической гематологии [1–4], однако, данный подход представляется весьма перспективным при оценке функциональных резервов организма в рамках так называемой донозологической диагностики [5, 6].

В основе методологии донозологической диагностики лежат подходы, позволяющие оценивать нарушения адаптационных процессов задолго до развития заболеваний при условии применения неинвазивных, нетравматичных и малозатратных методов. В настоящее время единая методология донозологической диагностики с позиций социально-гигиенического мониторинга и экологической эпидемиологии отсутствует.

Одним из проявлений неблагоприятного воздействия человека на окружающую среду является его загрязнение нитритами и нитратами [7–11]. Это является следствием интенсификации современного сельского хозяйства, несовершенства очистных сооружений крупных населенных пунктов, нарушением технологии хранения и использования азотсодержащих минеральных удобрений, загрязнения атмосферного воздуха окислами азота и т.п. Рост содержания нитритов и нитратов в воде, воздухе и биосистемах в целом приводит к увеличению поступления их в организм человека.

Сегодня гигиеническое нормирование нитритов и нитратов опирается на представление о возможности их токсического действия [7]. Особенно уязвимы к токсическому действию нитратов и нитритов, которые являются продуктом их восстановления, дети, беременные, больные хронической патологией органов кроветворения, нервной системы, кардиореспираторной системы. Так, по оценкам экспертов ВОЗ [8], в развитых странах человек в сутки получает с пищей и питьем до 400 мг нитрат-иона. Между тем известно, что производимая организмом окись азота в итоге окисляется до нитрат-иона, количество которого сравнимо с приведенной цифрой. Это подтверждается тем, что при отсутствии внешних источников нитрат-иона его обнаруживают в моче [7, 9, 10], причем это его повышенное выделение может быть вызвано

Трахтенберг Исаак Михайлович (Trakhtenberg Isaac Mykhajlovich), доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, заведующий лабораторией промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ в Институте медицины труда НАМН Украины, г.Киев, Украина, isaactrachtenberg@gmail.com
Бабиенко Владимир Владимирович (Babienko Volodymyr Volodymyrovich), кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены и медицинской экологии Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина, v_babienko@ukr.net

теми или иными заболеваниями [7].

Таким образом, требуется более глубокий анализ роли нитрат-иона в организме. Это, конечно, не распространяется на случаи острого отравления нитратами. Последняя ситуация особенно часто возникает при неумеренном употреблении овощей и фруктов, обработанных повышенными количествами нитрата [10–12]. Впрочем, существуют сообщения о возможности поступления нитратов в значительном количестве с продуктами питания, в том числе с медом [13], молоком [14] и т.п.

Продукты метаболизма нитрат-иона вызывают превращение гемоглобина в неспособный к связыванию с кислородом метгемоглобин, что вызывает гемическую гипоксию. Единичные сообщения некоторых авторов о кардиопротективном действии неорганических нитратов пищевого происхождения большинство современных исследователей считает спекулятивными [7, 10, 12]. Другим важным аспектом биологического действия нитратов является возможность их превращения в организме в нитрозамины, которые являются мощными канцерогенами [7, 15, 16].

Между тем в последние годы появились новые представления о роли оксида азота, в который при определенных условиях могут метаболизироваться нитраты, после восстановления до нитритов [17]. Присуждение Нобелевской премии по медицине в 1998 г. группе авторов (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro и Ferid Murad), опубликовавших результаты исследований в работе «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе», стало свидетельством важности этой молекулы для организма. Биологическая роль оксида азота не ограничивается его участием в регуляции сосудистого тонуса. Сегодня известно, что NO, который синтезируется в макрофагах и моноцитах, обеспечивает их цитотоксическую и цитостатическую активность в отношении чужеродных клеток, в том числе и к микробным [18, 19], активирует Т-лимфоциты и синтез иммуноглобулина Е. Оксид азота синтезируется в эндотелиальных клетках и является вазодилататором, антиагрегантом тромбоцитов и эритроцитов, ингибирует тромбообразование [18]. Наконец, NO синтезируется в клетках нервной системы и выполняет роль медиатора межнейронных коммуникаций, синаптической пластичности и памяти, а также фактора релаксации гладких мышц пищеварительного тракта, бронхов и др. [18]

В последнее десятилетие все больше исследователей [18–20] склоняются рассматривать NO как универсальную регуляторную молекулу, которая обеспечивает оптимальный уровень адаптации организма к условиям окружающей среды. Нарушение эндогенного синтеза NO, избыточное поступление его экзогенных прекурсоров вызывает дизрегуляторные сдвиги, которые проявляются как на субклеточном, так и на организменном уровне [18, 19]. Неблагоприятные дизрегуляторные эффекты касаются нарушений роста, метаболических сдвигов, нарушений иммунореактивности.

Некоторые авторы считают, что в регуляции активности NO в организме значительную роль играют бактерии желудочно-кишечного тракта. Их исследования показали, что только лактобациллы и бифидобактерии могут существенно увеличивать образования NO из нитритов, но не из нитратов, тогда как кишечная палочка, бактероиды и *Cl. difficile* таких способностей не имеют. В связи с широким распространением применения пробиотиков и пребиотиков в профилактических целях представляет значительный интерес вопрос, как эти лекарственные средства влияют на эндогенный синтез NO и общее состояние регуляторных механизмов [18].

Установлено, что NO может вызвать образование нитрозосоединений с белками, содержащими тиоловые группы, и таким образом влиять на активность восстановительно-окислительных процессов. Кроме того, процессы S-нитролизации рассматривают как один из механизмов депонирования NO в организм [18, 19].

Другим вероятным механизмом дизрегуляторних оползней выступает способность NO влиять на синтез биорегуляторных субстанций, в том числе катехоламинов [17]. Таким образом, хроническое воздействие субтоксических доз нитратов может привести к существенным сдвигам в различных системах организма, обеспечивающих его адаптивные способности, и, следовательно, уменьшать его устойчивость к другим неблагоприятным факторам внешней среды. Несмотря на то, что изолированное действие опасного фактора является относительно редким явлением и в практике гигиены труда и промышленной токсикологии специалисты в основном имеют дело с комбинацией химических, физических, биологических и информационных факторов, целесообразным было бы исследовать уровень рисков для здоровья лиц, имеющих профессиональный контакт с субтоксическими концентрациями нитратов и нитритов.

В связи с вышесказанным *целью настоящей работы* была оценка влияния прекурсоров оксида азота (NO) на состояние основных регуляторных систем организма.

Материлы и методы исследования. Эксперименты на животных были проведены в соответствии с национальными и международными правилами правилами гуманного обращения с животными. В лабораторном эксперименте на взрослых нелинейных белых крысах одинакового возраста (5 недель) были оценены особенности влияния экзогенных нитратов и нитритов на организм в условиях дефицитного и избыточного эндогенного синтеза NO. Проведено три серии экспериментальных опытов. Численность животных в каждой группе – 10 самок и 10 самцов. Для блокады эндогенного синтеза из аргинина во II группе был использован блокатор NO-синтазы N-нитро – L-аргинин в дозе 35 мг/кг массы тела. Для индукции синтеза NO рацион крыс серии III искусственно обогащали аргинином в дозе 50 мг/кг массы тела. За неделю до начала эксперимента из рациона животных исключали овощи, как потенциальный источник нитратов и нитритов, и продукты, богатые аргинином. Животные I серии получали обычную питьевую воду (контроль), животные II и III серии получали питьевую воду с содержанием нитрата натрия в концентрации 50 мг/л.

Умерщвление животных производили на 7-й день эксперимента путем декапитации предварительно наркотизированных животных (барбитал внутрибрюшинно в дозе 1,50 мг/кг). После умерщвления оценивали содержание NO_2, NO_3, метгемоглобина в крови. Биохимические показатели плазмы крови (концентрация нитритов, нитратов) и в моче (концентрация нитритов, нитратов) исследовались по стандартным методикам с помощью ИФА («Хема», Россия).

Оценивали КОС артериальной крови у двух групп животных. Исследовали актуальную кислотность крови (pH), напряжение CO_2 (pCO_2), содержание гидрокарбоната (HCO_3), дефицит буферных оснований (BE), парциальное давление кислорода (pO_2) и сатурацию (SO_2) артериальной крови с помощью газоанализатора

ABL-50 («Radiometr», Дания).

Статистическую обработку проводили методами дисперсионного и корреляционного анализа с применением программного обеспечения Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты исследований показали, что введение нитрата натрия в субтоксических дозах уже через одну неделю привело к достоверному ($p < 0,05$) увеличению в крови содержания метгемоглобина (табл.), при этом более выраженный прирост показателя (до 1,97 ± 0,19%) наблюдался во II группе животных со сниженной продукцией NO.

Таблица

Биохимические показатели при влиянии субтоксических концентраций нитрата натрия

Показатели	I группа	II группа	III группа
Метгемоглобин, %	1,55±0,15	1,97±0,19*	1,79±0,14
Нитраты, мкмоль/л	5,2±0,2	4,9±0,2	5,6±0,3
Нитриты, мкмоль/л	5,9±0,1	6,2±0,1	6,4±0,1*

* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$).

Известно, что применение ингибиторов NO-синтазы ведет к снижению инотропной функции сердца и уменьшению кислородной емкости крови. По-видимому, введение нитратов в субтоксических дозах усугубляет данные изменения. Данная модификация функционального состояния гемоглобина в свою очередь может привести к нарушениям периферических механизмов нейрогормональной регуляции [17, 19].

Некоторое снижение уровня нитрит-иона в плазме крови животных II группы может объясняться переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный [7].

С другой стороны, увеличение количества аргинина (основного прекурсора NO) в рационе животных позволило значительно снизить продукцию метгемоглобина. Следует отметить, что данные изменения тесно коррелировали с содержанием нитратов и нитритов в плазме крови экспериментальных животных (соответственно $r = 0,74$ и 0,77).

Кроме того, в условиях ингибирования NO-синтазы неминуемо активируются прооксидантные процессы, что может вести к нарушениям тканевого дыхания, возникновению некомпенсированного метаболического ацидоза, ускорение свободно-ради-

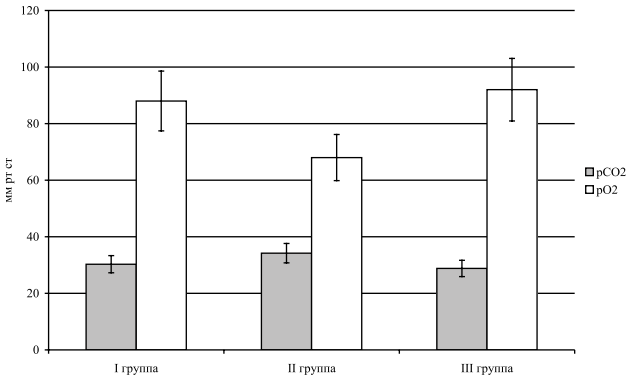


Рис. Состояние КЩР у экспериментальных животных в различных группах сравнения.

кальных процессов. Подтверждением этому являются результаты изучения кислотно-щелочного равновесия (рис.) в экспериментальных группах.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют о том, что существующая методология гигиенического нормирования не исключает поиска новых подходов к установлению уровней безопасного воздействия экзогенных факторов на организм [14]. Современные патофизиологические концепции, основанные на результатах исследований многих отечественных и зарубежных специалистов по проблеме биологических последствий загрязнения окружающей среды нитритами и нитратами, особенно в отношении воздействия малых, субтоксичных доз, требуют пересмотра существующих нормативов безопасного потребления нитратов и нитритов с пищей и питьевой водой. Впрочем, этот шаг требует взвешенного отношения и серьезной экспериментальной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляционная патология и патологические интеграции в нервной системе / Г.Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009 – Т. 109, № 1. – С. 4–9.

2. Дизрегуляционная патология: [Рук. для врачей и биологов]. / Г.Н. Крыжановский и др. – М.: Медицина, 2002. – 630 с.

3. *Крыжановский Г. Н.* Основы общей патофизиологии. / Г.Н. Крыжановский М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 253 с.

4. Дизрегуляционная патология системы крови. / Ред. Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2009. – 432 с.

5. *Баєвский Р.М.* Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья. / Баєвский Р.М., Берсенева А.П. // Валеология, диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. – СПб.: Наука, 1993. – С. 33–47.

6. *Грибан В. Г.* Валеологія / *В.Г. Грибан*. – Київ: Центр навчальної літератури, 2005. – 256 с.

7. *Трахтенберг И.М.* Книга о ядах и отравлениях: Очерки токсикологии. / И.М. Трахтенберг. – Київ: Наукова думка, 2000. – 368 с.

8. Accounting for water quality in monitoring access to safe drinking-water as part of the Millennium Development Goals: lessons from five countries. / Bain R.E., Gundry S.W., Wright J.A. et al. // Bull World Health Organ. – 2012. – Vol. 90(3) – P. 228–235A.

9. *Ревич Б.А.* Биомониторинг токсичных веществ в организме человека / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. 2004. – № 6. – С. 26–31.

10. *Опополь Н.И.* Гигиеническая оценка суммарного поступления нитратов в организм человека с продуктами питания и водой: Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук / Н.И. Опополь. – М., 1990. – 34 с.

11. *Чяпкявичене Э.С.* Как уменьшить содержание нитратов и нитритов в овощах / Э.С. Чяпкявичене // Гигиена и санитария. – 1988. – №3. – С. 18.

12. *Цыганенко О.И.* О путях снижения содержания нитратов в продуктах питания / О.И. Цыганенко, Н.Б. Рымарь-Щербина // Гигиена и санитария. 1991. – № 5. – С. 38–42.

13. *Тулупов В.П.* Токсико-гигиеническая оценка нитратов в пищевых продуктах / В.П. Тулупов, Е.И. Приходько, Э. Фомиченко // Вопросы питания, 2001. – № 2. – С. 32–34.

14. *Митченков В.Т.* Токсиколого-гигиеническая оценка нитратно-нитритной нагрузки на организм человека и методические основы ее профилактики: Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. / В.Т. Митченков. – М., 1992. – 41 с.

15. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. / Keszei A.P., Goldbohm R.A., Schouten L.J. et al. // Am J Clin Nutr. – 2013 – Vol. 97(1) – P. 135–146.

16. Експериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів із їх хімічних попередників / Черниченко І.О., Соверткова Л.С., Баленко Н.В., Кондратенко О.Є. // Гігієна населених місць. Зб. наук. праць. Вип. 45. – Київ, 2005. – С. 169–174.

17. *Ignarro L.J.* Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro NY., Academic Press; 2 ed. – 2009. – 845 p.

18. *Виноградов Н.А.* Многоликая окись азота. / Н.А. Виноградов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. VII, №2. – С. 6–11.

19. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине. / Реутов В.П., Гоженко А.И., Сорокина Е.Г. и др. Одесса, 2005 – 105 с.

REFERENCES:

1. *Kryzhanovsky G.N.* Dizregulyatsionnaya Pathology and integration in the nervous system / GN Kryzhanovsky // Journal of Neurology and Psychiatry after .S.S. Korsakov - 2009 – Vol. 109, № 1 – P. 4-9 [Russian]

2. Disregulation pathology [Manual for physicians and biologists]. / Kryzhanovsky GN, etc. - M.: Medicine, 2002. - 630 p. [Russian]

3. *Kryzhanovsky G.N.* Fundamentals of general pathophysiology. / GN Kryzhanovsky Moscow: Medical Information Agency, 2011. - 253 p. [Russian]

4. Disregialtion pathology of the blood. / Ed.: ED Goldberg, G.N. Kryzhanovsky. - M.: MIA, 2009. - 432 p. [Russian]

5. *Baevsky R.M.* Prenosological diagnosis in the evaluation of health status. / Baevsky RM, Berseneva AP // Valeology, diagnostics, tools and practices for health. – SPb..: Science, 1993, - P. 33-47 [Russian]

6. Griban Valeologiya VG / VG Griban - K.: Center navchalnoї literaturi, 2005. - 256. [Ukrainian]

7. Trachtenberg IM Book about poisons and poisoning: Essays toxicology. / IM Trachtenberg-K. Naukova Dumka, 2000. -368 p. [Russian]

8. Accounting for water quality in monitoring access to safe drinking-water as part of the Millennium Development Goals: lessons from five countries. / Bain RE, Gundry SW, Wright JA [et al.] / / Bull World Health Organ. - 2012 - Vol. 90 (3) - P. 228-235A

9. *Revich B.A.* Biomonitoring of toxic substances in the body / BA Revich / / Hygiene and Sanitation. 2004. - № 6. - P.26-31. [Russian]

10. *Opopol N.I.* Hygienic assessment of the total intake of nitrates in the human body with food and water: Author. diss. on competition. exercises. step. Doctor. honey. Science / N. Opopol - Moscow, 1990. – 34 p. [Russian]

11. C*hyapkyavichene E.S.* How to reduce the levels of nitrate and nitrite in vegetables / ES Chyapkyavichene / / Hygiene and Sanitation. -1988. - № 3. – P. 18 [Russian]

12. Tsyganenko, OI Ways to reduce nitrate levels in food / O. Tsyganenko, NB Rymar-Shcherbina / / Hygiene and Sanitation. 1991. - № 5. - S. 38-42. [Russian]

13. *Sheepskins V.P.* Toxico-hygienic assessment of nitrates in food / VP Sheepskins, EI Prikhodko, E. Fomichenko / / Nutrition. 2001. - № 2. - S. 32-34. [Russian]

14. *Mitchenkov V.T.* Toxicological and hygienic evaluation of nitrate-nitrite stress on the human body and methodological basis for its prevention: Author. diss. on competition. exercises. step. Doctor. med. sc. / VT Mitchenkov M., 1992. - 41 p. [Russian]

15. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. / Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ [et al.] / / Am J Clin Nutr. - 2013 - Vol. 97 (1) - P. 135-146

16. Experimental study on clinical

parameter of the synthesis of carcinogenic N-nitrosamines and their chemical precursors / Chernichenko I.O., Sovertkova LS, Balenko NV Kondratenko O.Є. / / Hygiene of Residential Areas. The proceedings of the researches – 2005- issue 45. - P. 169-174. [Ukrainian]
17. *Ignarro L.J.* Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro NY., Academic Press; 2 ed. - 2009 - 845 p.
18. *Vinogradov N.A.* The many faces of nitric oxide. / NA Grapes / / Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. - 1997, - T. VII, № 2 - S. 6-11. [Russian]
19. Problems of nitric oxide and cyclic in biology and medicine. / Reutov VP Gozhenko AI, E. Sorokina [Etc.] Odessa, 2005 - 105 p. [Russian]

I.M. Trachtenberg[1], V.V. Babienko[2]

Environmental-hygienic and toxicological aspects of nitric oxide and its precursors effects on the organism

[1] SI «Institute of Occupational Medicine of NAMSU», 01033, Kyiv, Ukraine
[2] Odessa National Medical University, 65082, Odessa, Ukraine

The study was designed to evaluate the influence of nitric oxide precursors (NO) on the state of the main regulatory systems of the organism. It was shown that the administration of sodium nitrate at sub-toxic doses resulted in authentic increase ($p < 0.05$) in blood methemoglobin content, with more pronounced growth rate observed against the blockade of NO products arginine-dependent pathway. Increasing in the amount of arginine (the main NO precursor) in the diet of the animals permitted to significantly reduce the production of methemoglobin. Those changes closely correlated with nitrate and nitrite levels in blood plasma of experimental animals ($r = 0.74$ and $r = 0.77$ respectively). It was found out that at inhibition of NO-synthase, disturbances in tissue respiration, emergence of uncompensated metabolic acidosis, acceleration of free-radical processes are observed. The feasibility of revising existing hygiene standards for without-sponge-dough-consumption of nitrates and nitrites with food and drinking water was examined.

Key words: prenosological diagnosis, nitrates, nitric oxide, hygiene, toxicology.

Материал поступил в редакцию 29.04.2013 г.

УДК 615.9

ТИП КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА И ЭТИЛОВОГО СПИРТА ПРИ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

П.Г. Жминько,
М.Л. Зиновьева

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», 03680, г. Киев, Украина

7-гидроксикумарин (7-ГОК) предложен в качестве перспективного флуоресцентного красителя для слабоалкогольных напитков. В связи с этим изучен тип комбинированного острого перорального действия на организм крыс 7-гидроксикумарина и этилового спирта (ЭС) в дозах 5000 мг/кг и 6000 мг/кг, соответственно, с использованием дивизивного метода. По большинству исследованных показателей установлен независимый тип комбинированного действия ($\alpha = 0{,}05$). Антагонизм токсического действия 7-ГОК и ЭС выявлен по глюкозурии (24 ч), снижению концентрации мочевины в моче и холестерина в сыворотке крови (3 суток); потенцирование – по содержанию мочевины в сыворотке крови, клиренсу мочевины (24 ч), активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (24 ч, 3 суток).

Ключевые слова: *7-гидроксикумарин, этиловый спирт, острая токсичность, комбинированное действие.*

Жминько Петр Григорьевич (Zhminko Petr Grigorievich), доктор биологических наук, старший научный сотрудник по специальности токсикология, руководитель лаборатории общей токсикологии ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», zpg@medved.kiev.ua
Зиновьева Марина Людомировна (Zinovieva Marina Lyudomirovna), научный сотрудник лаборатории общей токсикологии ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», ziinoma@ukr.net

Введение. 7-гидроксикумарин (7-ГОК) широко распространен в растениях семейства зонтичных (*Umbelliferae*) [1]. Синтетический 7-ГОК, благодаря его способности к интенсивной флуоресценции в водных растворах, предложен для использования в качестве красителя для слабоалкогольных напитков.

7-ГОК является малотоксичным веществом [2], в условиях длительного (3 месяца) введения крысам в диапазоне доз 50–200–500 мг/кг вызывал нарушение функций печени и почек, в большей степени выраженное у самок [3].

При однократном пероральном поступлении 7-ГОК в дозе 5000 мг/кг в организм крыс самок клинические признаки острой интоксикации характеризовались общим угнетением животных в течение первых суток. 7-ГОК в указанной дозе оказывал преимущественно нефротоксическое воздействие, которое проявлялось глюкозурией, сопровождающейся снижением концентрации глюкозы в сыворотке крови, и снижением клиренса мочевины. Признаки дисфункции почек выявлялись через 3, 24 и 72 ч [4].

Известно, что этиловый спирт (ЭС) оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему и может существенно изменять проявления токсичности других веществ в условиях совместного применения [5], что обусловливает необходимость токсикологической оценки комбинированного действия 7-ГОК и ЭС на организм.

Ранее установлено [4], что, в условиях однократного воздействия ЭС на организм крыс самок в дозе 6000 мг/кг, основным в характере острой интоксикации был наркотический сон.

Комбинированное действие 7-ГОК в дозе 5000 мг/кг и ЭС в дозе 6000 мг/кг в условиях однократного перорального поступления в организм крыс самок характеризовалось клиническими проявлениями интоксикации свойственным каждому из веществ. Продолжительность наркотического сна крыс, обусловленного действием ЭС, сокращалась. Установлено токсическое действие исследуемой комбинации веществ на почки и печень. Глюкозурия по выраженности и продолжительности была меньше, чем при действии 7-ГОК. Гепатотоксический эффект проявлялся достоверным, но слабо выраженным, повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что, в целом, по показателям, которые характеризуют состояние ЦНС, печени, почек, выраженного усиления острого токсического действия 7-ГОК и ЭС в условиях комбинированного поступления в организм не наблюдалось. Однако выявленные в отдельные сроки исследований изменения показателей функционального состояния печени и почек не позволяют однозначно определить тип комбинированного действия веществ, что требует более детального анализа полученных данных.

Цель исследования. Определить тип комбинированного действия 7-ГОК и ЭС при остром пероральном воздействии на организм крыс.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали 7-ГОК 99,0% производства фирмы Sigma-Aldrich и ЭС ректифицированный (ГОСТ 3099-95). Опыты проведены на половозрелых самках крыс Wistar, поскольку самки являются более чувствительными к воздействию исследуемых веществ [3, 6]. Животных содержали в стандартных условиях вивария, все процедуры выполняли с соблюдением международных правил и норм биоэтики [7].

Поскольку при комбинированном остром пероральном воздействии 7-ГОК и ЭС в дозах 5000 мг/кг и 6000 мг/кг, соответственно, выявлено сокращение продолжительности этанолового сна, в сравнении с изолированным действием ЭС [4], были проведены дополнительные исследования. Чтобы исключить влияние 7-ГОК на процессы всасывания ЭС в желудочно-кишечном тракте, крысам-самкам вводили 7-ГОК внутрижелудочно в дозе 5000 мг/кг, а ЭС – внутрибрюшинно в дозе 4500 мг/кг в виде 25% водного раствора, которая вызывает стабильный наркотический сон у крыс [8]. Указанные дозы близки к ½ $ЛД_{50}$ данных веществ при соответствующих путях поступления в организм. В каждой экспериментальной группе животных использовано по 5 крыс самок.

Для оценки типа комбинированного действия 7ГОК и ЭС в условиях острого воздействия из всех изученных показателей, отражающих изолированное и комбинированное воздействие этих веществ, были выбраны только те, которые характеризовались достоверными изменениями в опытной группе животных, по сравнению с контрольной группой, при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Определение типа комбинированного действия 7-ГОК и ЭС осуществляли с учетом вероятностных аспектов дивизивным методом, предложенным М.Ю. Антомоновым [9]. Рассчитывали коэффициент комбинированного действия (D) как отношение эффекта комбинированного воздействия к усредненной сумме эффектов, наблюдавшихся при изолированном влиянии каждого из веществ. В качестве математического критерия оценки типа эффекта служила единица с соответствующим доверительным интервалом D: 1 ± ДИ (D), при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Проводили верификацию результатов расчета D, учитывая токсикологическую значимость направленности изменения исследуемого показателя: повышение или снижение относительно контрольной группы. В случае, когда усиление токсичности характеризовалось повышением показателя относительно контроля, считали, что потенцирование токсического эффекта имеет место, если D > 1 + ДИ (D). В случае, если D <1 – ДИ (D), считали, что имеет место антагонизм комбинированного действия веществ. В случае, когда усиление токсического действия вещества проявлялось снижением показателя, считали, что потенцирование эффекта имеет место при D <1 – ДИ (D), а при D > 1 + ДИ (D) – антагонизм. Если значение D находилось в пределах 1 ± ДИ (D), считали, что наблюдается независимое токсическое действие факторов при выбранном уровне значимости изменений.

Результаты и обсуждение. Как было показано [4], при комбинированном пероральном поступлении 7-ГОК и ЭС в дозах 5000 мг/кг и 6000 мг/ кг соответственно, продолжительность наркотического сна составляла 47,6 ± 7,3 мин., что на 60% меньше, чем при изолированном действии ЭС (18,7 ± 6,7 мин.). 7-ГОК не оказывал выраженного токсического воздействия на состояние центральной нервной системы крыс-самок. Уменьшение продолжительности наркотического сна в условиях комбинированного действия 7-ГОК и ЭС может свидетельствовать об антагонизме. Однако оценка дивизивным методом по указанным эффектам свидетельствует о независимом типе комбинированного действия веществ (D = 0,78; (ДИ(D) = 0,76; 1-ДИ(D) = 0,24; 1+ДИ(D) = 1,08) при заданном уровне значимости. При внутрибрюшинном введении ЭС в дозе 4500 мг/кг продолжительность наркотического сна у крыс самок составляла 142,6 ± 7,3 мин. 7-ГОК в

дозе 5000 мг/кг при пероральном поступлении в организм крыс самок не вызывал наркотического сна. При совместном введении 7-ГОК перорально и ЭС внутрибрюшинно в указанных дозах, продолжительность сна составляла 150,0 ± 13,5 мин. и не отличалась достоверно от такового при введении ЭС отдельно ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что сокращение продолжительности наркотического сна при комбинированном остром пероральном воздействии исследованных веществ в токсических дозах обусловлено нарушением процессов всасывания ЭС в желудочно-кишечном тракте крыс. Причиной нарушения всасывания ЭС в желудочно-кишечном тракте может являться воздействие 7-ГОК, поскольку, как установлено, вещество вызывает воспаление слизистых оболочек желудка и структурные изменения слизистой оболочки кишечника крыс [3].

Применение статистических критериев с учетом вероятностных аспектов для определения направленности токсического влияния комбинации ксенобиотиков по отдельным показателям позволяет установить конечные точки токсического воздействия, характеризующие токсикокинетическое и токсикодинамическое взаимовлияние двух веществ.

Направленность изменений исследованных показателей состояния организма крыс самцов при изолированном и комбинированном действии 7ГОК в дозе 5000 мг/кг и ЭС в дозе 6000 мг/кг представлена в таблице 1.

Исследование клинико-биохимических параметров сыворотки крови и мочи в динамике позволило установить (табл. 1), что при изолированном действии 7-ГОК через 3 ч наблюдалось достоверное снижение диуреза, повышение удельного веса мочи и концентрации глюкозы в ней, через 24 ч – снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови и мочевины в моче, повышение удельного веса мочи, концентрации глюкозы в моче и мочевины в сыворотке крови, через 3 суток – повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, снижение концентрации мочевины в моче, клиренса мочевины. Через 7 суток достоверных изменений указанных показателей не установлено. Полученные данные свидетельствуют о нефротоксическом действии 7-ГОК, характеризующемся преимущественно глюкозурией и нарушением азотовыделительной функции.

ЭС при введении крысам самкам в дозе 6000 мг/кг через 3 ч вызвал достоверное снижение содержания общего белка в сыворотке крови, слабо выраженное повышение активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) сыворотки крови, снижение диуреза, повышение удельного веса и слабую глюкозурию. Через 24 ч и 3 суток изменений исследованных показателей сыворотки крови и моче не выявлено, через 7 суток наблюдалось снижение концентрации общего белка, повышение холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, мочевины в моче. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ЭС вызывает нарушение функций печени и почек. При комбинированном действии 7-ГОК и ЭС в указанных дозах через 3 ч наблюдалось достоверное снижение диуреза, повышение удельного веса мочи, слабая глюкозурия, через 24 ч – снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови и мочевины в моче, клиренса мочевины, повышение – мочевины в сыворотке крови, активности ЩФ сыворотки крови, удельного веса мочи, 3 суток – повышение активности ЩФ. Через 7 суток достоверных изменений исследованных показателей не установлено.

Оценка дивизивным методом типа комбинированного действия 7-ГОК (5000 мг/кг) и ЭС (6000 мг/кг) в условиях однократного введения крысам-самкам по показателям функционального состояния печени и почек (табл. 2) показала, что по изменениям концентрации общего белка в сыворотке крови, активности АлАТ, АсАТ сыворотки крови, диуреза, концентрации глюкозы в моче (3 ч), удельного веса мочи (3, 24 ч), клиренса мочевины (3 суток), концентрации глюкозы в сыворотке крови и мочевины в мочи (24 ч), мочевины в сыворотке крови (3 суток), триглицеридов и общего белка в сыворотке крови и мочевины в моче (7 суток) тип комбинированного действия был независимым. Через 24 ч по глюкозурии, 3 суток – по снижению концентрации мочевины в моче, 7 суток – повышению концентрации холестерина в сыворотке крови установлен антагонизм токсического действия. Потенцирование токсического эффекта выявлено по содержанию мочевины в сыворотке крови, клиренсу мочевины (24 ч), активности ЩФ (24 ч, 3 суток).

Таким образом, при комбинированном воздействии 7-ГОК и ЭС по большинству исследованных показателей выявлен независимый тип комбинированного действия. Наиболее весомым эффектом комбинированного действия 7-ГОК и ЭС является повышение концентрации мочевины в сыворотке крови и снижение клиренса мочевины, что свидетельствует о нарушении азотовыделительной функции почек в ранний период интоксикации. Через 3 суток по указанным показателям потенцирование меняется на независимый тип комбинированного действия, что свидетельствует об ослаблении нефротоксического влияния комбинации веществ в этот период исследования. Что касается активности ЩФ, то следует заметить, что, хотя по изменениям данного показателя выявлено потенцирование токсического действия, колебания показателя были выражены слабо и не выходили за пределы физиологической нормы.

Фазовый характер изменений типа комбинированного действия исследованных веществ может свидетельствовать о том, что выявленный антагонизм и потенцирование по отдельным показателям есть результат ряда динамических процессов – абсорбции и выведения веществ из организма, функциональной нагрузки на систему детоксикации, адаптации организма к изменениям гомеостаза, вследствие воздействия ксенобиотиков.

Выводы. 1. При остром пероральном комбинированном действии 7-ГОК в дозе 5000 мг/кг и ЭС в дозе 6000 мг/кг 7-ГОК на 60% снижает продолжительность этанолового сна крыс самок, что обусловлено, вероятно, нарушением всасывания ЭС в желудочно-кишечном тракте, поскольку 7-ГОК при пероральном введении в указанной дозе не влияет на продолжительность сна, вызванного внутрибрюшинным введением ЭС в дозе 4500 мг/кг.

2. При изолированном однократном пероральном введении в организм крыс самок 7-ГОК в дозе 5000 мг/кг оказывает нефротоксическое действие, ЭС в дозе 6000 мг/кг – нейротоксическое, нефротоксическое и гепатотоксическое действие. При одновременном введении 7-ГОК и ЭС по большинству исследованных показателей установлен независимый тип комбинированного действия ($\alpha = 0,05$).

3. Антагонизм токсического действия 7-ГОК и ЭС установлен по глюкозурии через 24 ч, концентрации мочевины в моче и холестерина в сыворотке крови – 3 суток; потенцирование токсического эффекта – по содержанию мочевины в сыворотке крови,

Таблица 1

Направленность изменений изученных показателей при остром комбинированном пероральном действии 7-ГОК (5000 мг/кг) и ЭС (6000 мг/кг) на организм крыс-самок

Показатель	Направленность изменений	Вещество, при действии которого выявлено изменение показателя	Срок исследования, ч
Общий белок (сыворотка крови)	↓	ЭС	3
АлАТ (сыворотка крови)	↑	ЭС	3
АсАТ (сыворотка крови)	↑	ЭС	3
Диурез	↓	7-ГОК, ЭС, 7-ГОК+ЭС	3
Удельный вес мочи	↑	7-ГОК, ЭС, 7-ГОК+ЭС	3
Глюкоза (моча)	↑	7-ГОК, ЭС, 7-ГОК+ЭС	3
Глюкоза (сыворотка крови)	↓	7-ГОК, 7-ГОК+ЭС	24
Глюкоза (моча)	↑	7-ГОК	24
Мочевина (сыворотка крови)	↑	7-ГОК, 7-ГОК+ЭС	24
Мочевина (моча)	↓	7-ГОК, 7-ГОК+ЭС	24
Клиренс мочевины	↓	7-ГОК+ЭС	24
Удельный вес мочи	↑	7-ГОК, 7-ГОК+ЭС	24
Щелочная фосфатаза (сыворотка крови)	↑	7-ГОК+ЭС	24
	↑	7-ГОК+ЭС	72
Мочевина (сыворотка крови)	↑	7-ГОК	72
Мочевина (моча)	↓	7-ГОК	72
Клиренс мочевины	↓	7-ГОК	72
Триглицериды (сыворотка крови)	↑	ЭС	196
Общий белок (сыворотка крови)	↓	ЭС	196
Холестерин (сыворотка крови)	↑	ЭС	196
Мочевина (моча)	↑	ЭС	196

клиренсу мочевины (24 ч) и активности ЩФ (24 ч, 3 суток).

Таблица 2

Тип комбинированного действия 7-ГОК (5000 мг/кг) и ЭС (6000 мг/кг) при однократном пероральном воздействии на организм крыс самок (n = 5, α = 0,05)

Показатель	Сроки исследо-вания, ч	D	ДИ(D)	1 – ДИ(D)	1 + ДИ(D)	Тип действия
Общий белок (сыворотка крови)	3	1,09	0,09	0,91	1,09	независимый
АлАТ (сыворотка крови)	3	0,96	0,20	0,80	1,20	то же
АсАТ (сыворотка крови)	3	1,01	0,11	0,89	1,11	то же
Диурез	3	0,65	1,74	-0,74	2,74	то же
Удельный вес мочи	3	0,98	0,06	0,94	1,06	то же
Глюкоза (моча)	3	0,94	2,06	-1,06	2,06	то же
Глюкоза (сыворотка крови)	24	0,97	0,08	0,92	1,08	то же
Глюкоза (моча)	24	0,00	0,00	1,00	1,00	антагонизм
Мочевина (сыворотка крови)	24	1,33	0,29	0,71	1,29	потенцирование
Мочевина (моча)	24	0,92	0,13	0,87	1,13	независимый
Клиренс мочевины	24	0,55	0,23	0,77	1,23	потенцирование
Удельный вес мочи	24	1,00	0,01	0,99	1,01	независимый
Щелочная фосфатаза (сыворотка крови)	24	1,16	0,15	0,85	1,15	потенцирование
	72	1,29	0,21	0,79	1,21	то же
Мочевина (сыворотка крови)	72	0,95	0,28	0,72	1,28	независимый
Мочевина (моча)	72	1,3	0,12	0,88	1,12	антагонизм
Клиренс мочевины	72	1,32	0,72	0,28	1,72	независимый
Триглицериды (сыворотка крови)	196	0,89	0,18	0,82	1,18	то же
Общий белок (сыворотка крови)	196	1,04	0,10	0,90	1,10	то же
Холестерин (сыворотка крови)	196	0,68	0,20	0,80	1,20	антагонизм
Мочевина (моча)	196	0,89	0,12	0,88	1,12	независимый

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Барабаш О.Ю., Тараненко Л.К., Сич З.Д.* Біологічні основи овочівництва. К.:А рістей, 2005. 354 с.
2. *Зінов'єва М.Л., Жмінько П.Г., Решавська О.В.* Первинна токсикологічна оцінка 7-гідроксикумарину // Матеріали науково-практичної конференції «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій». 13–14 жовтня 2009. – Чернівці, 2009. – С. 127–129.
3. *Філінська О.М., Харчук І.В., Яблонська С.В. та ін.* Порівняльна характеристика біохімічних показників крові, сечі та морфо-функціонального стану внутрішніх органів самців та самок щурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину // Сучасні проблеми токсикології. – 2010. – № 4 (51). – С. 14–18.
4. *Зінов'єва М.Л.* Комбінована дія 7-гідроксикумарину та етилового спирту на організм щурів за умов гострої та підгострої інтоксикації // Клінічна та експериментальна патологія. – №4. – 2012. – С. 62–67.
5. *Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Деримедведь Л.В.* Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине // Провизор. – 2003. – №4. – С. 12–17.
6. *Tadic S.D., Elm M.S., Li H.-Sh. et al.* Sex differences in hepatic gene expression in a rat model of ethanol-induced liver injury // Journal of Applied Physiology. – 2002. – Vol. 93. – № 3. – P. 1057–1068.
7. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and others cientific purposes. – Offical Journal of the European Communities, 1986. – L 358. – P. 1–29. – (EEC regulation).
8. *Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Бутылин А.Г., Слободянюк В.С.* Влияние гепарина, протаминсульфата, этанола и их сочетанного применения на показатели сна экспериментальных животных // Медицинский альманах. – 2009. – № 3 (8) .– С. 136–137.
9. *Антомонов М.Ю.* Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – Киев: Малий друк, 2006. – 558 с.

REFERENCES:

1. *Barabash O.Yu., Taranenko L.K., Sich Z.D.* Biological bases of Horticulture. Kiev.: publishing house Aristey, 2005 (in Ukrainian)
2. Zinov'jeva M.L., Zhmin'ko P.G., Reshavska O.V. Primary toxicological assessment of 7-hydroxycoumarin // Materialy naukovo-praktychnoi' konferencii' «Problemy diagnostyky, profilaktyky ta likuvannja ekzogennyh ta endogennyh intoksykacij». 13-14 zhovtnja 2009; Chernivci, 2009. – P. 127-129 (in Ukrainian)
3. *Filins'ka O.M.,* Harchuk I.V., Jablons'ka S.V. et al. Comparison of biochemical parameters of blood, urine and morpho-functional state of the internal organs of male and female rats at subchronic influence of 7-hydroxycoumarin// Suchasni problemy toksykologii'. – 2010. – № 4 (51) . – P. 14-18 (in Ukrainian)
4. *Zinov'jeva M.L.* Combined action of 7-hydroxycoumarin and ethyl alcohol on rats under acute and subacute toxicity // Klinichna ta eksperymental'na patologija. – №4. – 2012. – P.62-67 (in Ukrainian)
5. *Zupanec Y. A., Bezdetko N. V., Derymedved' L. V.* Pharmaceutical care: clinical and pharmaceutical aspects of the use of alcohol in medicine // Provyzor. – 2003. – №4. – P. 12-17 (in Russian)
6. *S.D. Tadic, M. S. Elm, H.-Sh. Li* et al. Sex differences in hepatic gene expression in a rat model of ethanol-induced liver injury // Journal of Applied Physiology.– 2002.– V. 93. – № 3. – P.1057-1068
7. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and others cientific purposes. – Offical Journal of the European Communities, 1986. – L 358. – P. 1-29. – (EEC regulation)
8. *K.A. Pursanov, A.E. Khomutov, A. G. Butylin, V. S. Slobodyanyuk* Effect of heparin, protamine sulfate, ethanol, and their combined use in experimental animals // Meditsinskiy al'manakh. – 2009. – № 3 (8) .– P.136-137 (in Russian)
9. *Antomonov M. Yu.* Mathematical processing and analysis of biomedical data // Kyiv: publishing house „Malyj druk", 2006. – 558 p. (in Russian)

P.G. Zhminko, M.L. Zinovieva

Type of combined action of 7-hydroxycoumarin and ethanol at acute oral intoxication

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, 03680, Kyiv, Ukraine

7-hydroxycoumarin is suggested as a perspective luminescent dye for low-alcohol beverages. In this connection a type of combination acute oral action of 7-hydroxycoumarin(7-HOC) and ethanol on the rat organism was studied in doses of 5000 mg/kg and 6000 mg/kg respectively with divisive method. Based on the majority of indicators investigated, an independent type of combination action was determined (α=0.05). Antagonism of 7-HOC and ethanol toxic effect was identified based on glycosuria (24 h),reduced concentration of urinary urea nitrogen and cholesterol in blood serum (3 days) potentiation based on the content of blood serum urea, urea clearance (24 h), activity of alkaline phosphatase in blood serum (24 h, 3 days).

Key words: *7-hydroxycoumarin, ethanol, acute toxicity, combination action.*

Материал поступил в редакцию 20.11.2013 г.

УДК 613.632 : 615.9

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФЛУОКСЕТИНА КАК ОСНОВА ЕГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Н.А. Мартынова[1], Л.Г. Горохова[1], Т.В. Романова[2]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, 654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк
[2]Новокузнецкий филиал ГБОУ СПО «Кемеровский областной медицинский колледж», 654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк

Установлено, что по величинам DL_{50} флуоксетин относится к умеренно опасным веществам. Оказывает выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз. Обладает выраженной способностью к кумуляции. Порог острого ингаляционного действия 11,1 мг/м^3. ОБУВ флуоксетина в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м^3.

Ключевые слова: *флуоксетин, токсикологическая оценка, ОБУВ в воздухе рабочей зоны.*

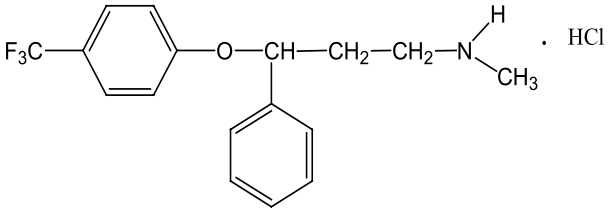
Введение. Производство лекарственных средств, являющихся в основном высокоактивными веществами, ставит перед органами санитарно-эпидемиологического надзора и химико-фармацевтическими предприятиями задачу по предупреждению их неблагоприятного воздействия на организм работающих, население и окружающую среду [1]. Для проведения гигиенических мероприятий с *целью создания безопасных условий труда и профилактики профессиональных отравлений и заболеваний* необходимо знание величины гигиенического норматива веществ в воздухе рабочей зоны и метода аналитического определения их в воздухе [6].

Нами изучены токсические свойства флуоксетина с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

Флуоксетин – антидепрессивное средство, избирательно блокирует обратный захват серотонина в синапсах нейронов ЦНС, что приводит к повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели и к усилению серотонинэргического эффекта. Препарат улучшает настроение, снижает напряженность, тревожность и чувство страха, устраняет дисфорию, вызывает снижение аппетита. Применяют флуоксетин при депрессиях различного генеза, обсессивно-компульсивных расстройствах, нервной булимии, анорексии. Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) флуоксетина равна 0,02 г, высшая (ВСТД) – 0,08 г [3, 5].

Материалы и методы исследования. Флуоксетин, (±)-N-метил-γ-[4-(трифторметил)фенокси] бензолпропанамина гидрохлорид, представляет собой белый или не совсем белый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Легко растворим в 95%-ном этиловом спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Структурная формула:



Брутто формула: $C_{17}H_{18}F_3NO{\cdot}HCl$.

Молекулярная масса 345,8.

Номер регистрации CAS: 54910-89-3.

Экспериментальные исследования проведены на базе лаборатории промышленной токсикологии Новокузнецкого НИХФИ на нелинейных белых крысах и мышах обоего пола, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требования-

Мартынова Нина Андреевна (Martynova Nina Andreevna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории прикладных гигиенических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Сибирского отделения РАМН, г. Новокузнецк, ecologia_nie@mail.ru
Горохова Лариса Геннадьевна (Gorokhova Larisa Gennadjevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Сибирского отделения РАМН, г. Новокузнецк, ponomarikova@mail.ru
Романова Татьяна Владимировна (Romanova Tatyana Vladimirovna), кандидат биологических наук, преподаватель Новокузнецкого филиала ГБОУ СПО «Кемеровский областной медицинский колледж», iceromanov@yandex.ru

ми «Правил лабораторной практики» (Приказ Минздрава России № 708н от 23 августа 2010 г.). Токсические свойства флуоксетина изучали в однократных и повторных экспериментах при введении вещества в желудок, ингаляционном воздействии, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз.

Постановку опытов проводили в соответствии с действующими методическими документами [2]. Критериями токсичности служили общее состояние и поведение животных, их гибель, динамика ряда физиологических, биохимических и гематологических показателей. Определение флуоксетина в воздухе затравочных камер проводили спектрофотометрическим методом. Результаты исследований статистически обрабатывали с применением критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение. Величина средней смертельной дозы (DL_{50}) флуоксетина при введении в желудок в виде масляной суспензии для крыс-самок и мышей-самок составила соответственно 370 (308,3÷444,0) и 360 (313,0÷414,0) мг/кг (метод Литчфилда и Уилкоксона), для крыс-самцов – 375 мг/кг (метод Deichmann и Le Blanc), что позволяет, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, отнести флуоксетин к веществам 3 класса опасности. Различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не выявлено (КВР и КПЧ ~1,0). DL_{50} флуоксетина при внутрибрюшинном введении по методу Deichmann и Le Blanc для крыс-самок составила 75 мг/кг (умеренно токсично по классификации К.К. Сидорова, 1973).

Клиническая картина острого отравления у животных характеризовалась беспокойством, повышенной реакцией на внешние раздражители, повышением двигательной активности, сменяющейся вялостью, угнетением, приступами клонико-тонических судорог (у мышей), парезом задних конечностей, затрудненным дыханием, понижением температуры тела. Гибель мышей наступала преимущественно в первые часы и сутки после отравления, крыс – на 1–10-е сутки. При внутрибрюшинном введении крысы погибали в первые сутки после введения вещества.

Флуоксетин оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз: при внесении в конъюнктивальный мешок глаза кро-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при подостром отравлении флуоксетином

Показатели	Группа животных (n = 10)	Сроки затравки	
		через 2 недели	через 4 недели
Активность АсАТ, ммоль/(ч× л)	опыт контроль	1,65±0,11 1,46±0,05	2,28±0,11** 1,59±0,08
Активность АлАТ, ммоль/(ч× л)	опыт контроль	0,72±0,08 0,54±0,06	0,58±0,11* 0,84±0,03
Активность щелочной фосфатазы, Е/л	опыт контроль	168,3±43,08 136,2±22,57	232,4±19,64* 182,3±5,23
Мочевина, ммоль/л	опыт контроль	5,6±0,39 5,2±0,38	3,5±0,39 4,1±0,13
Холестерин, ммоль/л	опыт контроль	2,2±0,15 1,8±0,10	2,6±0,21 2,6±0,10
Общий белок, г/л	опыт контроль	84,0±6,43 79,1±2,98	74,9±2,62 70,3±1,83

Обозначения: *при $p < 0,05$; **при $p < 0,01$ – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных

Таблица 2

Показатели функционального состояния крыс после однократной ингаляционной затравки пылью флуоксетина

Показатели	Группа животных (n = 10)	Концентрация, мг/м³		
		27,9±4,0	11,1±1,45	4,5±0,6
Частота дыхания, мин	опыт контроль	132,7±5,97 138,7±8,34	129,0±7,83 129,1±6,90	143,0±8,86 151,2±9,68
Температура тела, °С	опыт контроль	36,6±0,19** 37,7±0,10	37,9±0,10* 38,4±0,08	38,5±0,10 38,6±0,06
Тест горячей пластинки, сек	опыт контроль	9,1±0,95* 6,2±0,62	5,8±0,43 5,6±0,25	6,7±0,52 6,2±0,62
Суммационно-пороговый показатель, В	опыт контроль	4,7±0,21 4,9±0,21	3,9±0,21 3,9±0,21	3,7±0,10 3,7±0,10
Вертикальная двигательная активность, ед.	опыт контроль	4,5±0,72* 7,6±0,93	4,0±0,67** 7,1±0,45	7,0±0,82 8,0±0,93
Активность АсАТ, ммоль/(ч-л)	опыт контроль	1,92±0,09 1,79±0,06	2,07±0,03 1,94±0,06	1,95±0,05 1,91±0,06
Активность АлАТ, ммоль/(ч-л)	опыт контроль	0,42±0,06* 0,57±0,04	0,46±0,04 0,43±0,05	0,43±0,04 0,49±0,08
Активность щелочной фосфатазы, Е/л	опыт контроль	180,5±10,58 198,0±4,50	157,7±8,34 157,7±8,89	160,8±9,94 149,3±9,26

Обозначения: *при $p < 0,05$; **при $p < 0,01$;***при $p < 0,001$ – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных

ликов 50 мг вещества развивался острый кератоконъюнктивит, после двух недель наблюдения помутнение роговицы сохранялось.

Флуоксетин обладает выраженным местным раздражающим действием на кожу морских свинок, характеризующимся гиперемией, отечностью, изъязвлениями кожи после двух-пяти 4-часовых аппликаций 30% мази вещества на кожу. Двадцатикратные 4-часовые аппликации 30% мази флуоксетина на хвосты крыс не оказывали местного раздражающего действия, не вызывали признаков интоксикации и гибели животных.

В опытах на мышах при воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по Черноусову [7] сенсибилизирующих свойств флуоксетина не выявлено: показатель ГЗТ (величина отека) опытных мышей достоверно не отличался от контрольных. В опытах на морских свинках методом многократных эпикутанных аппликаций также не выявлено аллергенных свойств у флуоксетина.

Способность флуоксетина к кумуляции изучали в опытах на крысах по методу Лима и соавторов (1961) и по методу Ю.С. Кагана (введение 0,1 DL_{50}). Установлено, что флуоксетин обладает выраженной способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции ($K_{кум}$) по методу Лима равен 1,25; по методу Ю.С. Кагана – 1,35.

Таблица 3

Показатели раздражающего действия флуоксетина на дыхательные пути крыс после однократного ингаляционного воздействия (14,7±2,65 мг/м³)

Показатели паранекротических изменений в легких	Группа животных (n = 10)	После окончания затравки
Коэффициент накопления	опыт контроль	1,01±0,033 1,07±0,084
Коэффициент выведения	опыт контроль	0,034±0,0008 0,036±0,0061
Частота дыхания в мин	опыт контроль	152,9±6,53 150,7±8,16

В подостром эксперименте (введение 0,1 DL_{50} в течение месяца) было выявлено отставание опытных животных в приросте массы тела от контрольных, понижение у них температуры тела, изменение суммационно-порогового показателя, уменьшение частоты сердечных сокращений. Тест горячей пластинки (Eddy et al, 1953) в конце затравки оказался положительным, что свидетельствует об анальгетическом эффекте флуоксетина.

При исследовании сыворотки крови выявлено увеличение активности АсАт, индикаторного фермента патологических изменений в печени, вследствие повышенной проницаемости плазматических мембран гепатоцитов при токсическом повреждении печени флуоксетином. В отличие от АсАТ, активность АлАТ была снижена. Кроме того, отмечено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы, экскреторного фермента, являющегося ферментом эндотелия желчных протоков, что свидетельствует о холестатическом действии флуоксетина. Концентрация холестерина и белка в сыворотке крови опытных животных не отличалась от контроля, что свидетельствует о сохранении у них синтетической функции печени (табл. 1). При исследовании функционального состояния почек отмечено лишь увеличение содержания белка в моче опытных животных по сравнению с контролем.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в опытах на крысах были испытаны концентрации флуоксетина, равные 27,9±4,0; 11,1±1,45 и 4,5±0,60 мг/м³. Результаты эксперимента представлены в таблице 2. Для оценки состояния животных были использованы показатели, оказавшиеся наиболее чувствительными при проведении подострого эксперимента. Из таблицы видно, что флуоксетин в концентрации 27,9 мг/м³ вызывал статистически значимое понижение ректальной температуры, вертикальной двигательной активности, активности АлАт сыворотки крови, оказывал анальгезирующее действие, что позволяет считать эту концентрацию действующей. Концентрация 4,5 мг/м³ является недействующей, так как не вызывала достоверных изменений состояния крыс ни по одному из исследованных показателей. Концентрация флуоксетина 11,1 мг/м³, при которой выявлено понижение ректальной температуры и вертикальной двигательной активности, вероятно, близка к порогу острого ингаляционного действия.

Поскольку флуоксетин обладает выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз, было проведено определение порога раздражающего действия флуоксетина на дыхательные пути крыс (Lim_{ir}). С этой целью была испытана концентрация 14,7±2,65 мг/м³, близкая к порогу острого ингаляционного действия (Lim_{ac}), равному 11,1±1,45 мг/м³. О раздражающем действии флуоксетина судили по изменению частоты дыхания и развитию паранекротических изменений в легких с вычислением коэффициентов накопления и выведения красителя нейтрального красного [4].

Полученные данные представлены в таблице 3. Из таблицы видно, что флуоксетин в испытанной концентрации не оказывает раздражающего действия на дыхательные пути крыс. Таким образом, флуоксетин не относится к избирательно действующим раздражающим веществам и подлежит нормированию по общетоксическому действию, поскольку при концентрации выше Lim_{ac} не оказывает раздражающего действия на дыхательные пути.

По литературным данным, флуоксетин в опы-

тах на животных не обладает эмбриотоксическим, мутагенным, тератогенным и канцерогенным действием, не влияет на репродуктивную функцию и развитие потомства [8]. При использовании флуоксетина во время беременности отмечены повышение риска преждевременных родов, аномалии развития и низкая адаптация новорожденных (затруднение дыхания, цианоз, возбудимость). Учитывая это, флуоксетин противопоказан к применению при беременности и в период лактации и только в случае крайней необходимости назначается при беременности.

Заключение. Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ), рассчитанная по уравнениям, рекомендованным МУ ГН 1.1.726-98, с учетом терапевтических доз, DL_{50}, Lim_{ac}, $K_{кум}$, КВР, Z_{sp}, составила 0,117 мг/м^3. При обосновании ОБУВ флуоксетина учитывали также опыт гигиенического нормирования антидепрессантов пиразидола и тетриндола, для которых утверждена ПДК 0,1 мг/м^3 (2-й класс опасности).

Учитывая изложенное, рекомендован и утвержден ОБУВ флуоксетина в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м^3 с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз», агрегатное состояние – аэрозоль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Буров Ю.В.* Актуальные эколого-гигиенические проблемы в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности / Ю.В. Буров, Г.И. Рожнов // Гигиена и санитария. – 1995. – № 4. – С. 21–25.

2. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: Методические указания 1.1.726-98. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999. – 70 с.

3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1. – 731 с.

4. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 18 с.

5. *Молодавкин Г.М.* Сравнительное изучение антидепрессивной и противотревожной активности флуоксетина и тианептина / Г.М. Молодавкин, Т.А. Воронина, О.К. Мелетова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – № 3. – С. 10–12.

6. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского. – М.: Медицина, 2002. – 606 с.

7. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания 1.1.578-96. – М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997. – 24 с.

8. Product licence application fluoxetine hydrochloride capsules part I: generali information. Eli Lilly & Co Ltd. Expert report on toxicological and pharmacological documentation. – P. 1–35.

REFERENCES:

1. *Burov Yu.V.* Actual ecological-hygienic problems in chemical-pharmaceutical and biotechnology industry / Yu.V. Burov, G.I. Rozhnov // Hygiene and sanitation. – 1995. – N 4. – P. 21-25.

2. Hygienic norms of medicines in the air of working zone, ambient air of populated areas and water objects: Methodical instructions 1.1.726-98. – M.: Federal Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 1999. – 70 p.

3. *Mashkovsky M.D.* Drugs / M.D. Mashkovsky. – M.: Medicine, 1993. – Vol. 1. – 731 p.

4. Guidelines for the study on the irritating properties and the justification of the maximum permissible concentrations of selectively acting irritants in the air of working zone. – M., 1980. – 18 p.

5. *Molodavkin G.M.* Comparative study of antidepressant and anti-anxiety activity of fluoxetine and tianeptine / G.M. Molodavkin, T.A. Voronina, O.K. Meletova // Experimental and clinical pharmacology. – 2005. – N 3. – P. 10-12.

6. General toxicology / edited by B.A. Kurlyandsky. – M.: Medicine, 2002. – 606 p.

7. Requirements to the experimental researches on a substantiation of maximum permissible concentrations of industrial chemical allergens in the air of working zone and atmosphere: Methodical instructions 1.1.578-96. – M.: Information and Publishing Center of the Russian Ministry of Health, 1997. – 24 p.

8. Product licence application fluoxetine hydrochloride capsules part I: generali information. Eli Lilly & Co Ltd. Expert report on toxicological and pharmacological documentation. – P. 1-35.

N.A. Martynova[1], L.G. Gorokhova[1], T.V. Romanova[2]

Toxicological evaluation of fluoxetine as a basis for its hygienic regulation in occupational air

[1]FSBE «Research Institute for hygiene complex problems and occupational diseases», Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, 654041, Novokuznetsk, Russian Federation
[2]Novokuznetsk Branch of the State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education «Kemerovo Regional Medical College», 654041, Novokuznetsk, Russian Federation

It is established that by LD_{50} values, fluoxetine belongs to a moderately hazardous substances. It has strong irritant effect on the skin and eye mucous membranes. It has an expressed cumulation ability. The threshold of acute inhalation actions is 11.1 mg/m^3. The tentative safe exposure level of fluoxetine in occupational air is 0.1 mg/ m^3.

***Key words**: fluoxetine, toxicological evaluation, tentative safe exposure levels (TSELs) in occupational air.*

Переработанный материал поступил в редакцию 18.04.2013 г.

УДК 615.9

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ КАНДИДАТНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА ТИПА А НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АДЕНОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА НА ГРЫЗУНАХ

И.Л. Тутыхина[1], Е.С. Седова[1], А.А. Панкратов[2], Т.Н. Андреева[2], О.А. Безбородова[2], И.Б. Есмагамбетов[1], И.Ю. Грибова[1], М.Н. Гарас[1], М.М. Шмаров[1], Д.Ю. Логунов[1], Р.И.Якубовская[2]

[1]ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, г. Москва;
[2]ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, г. Москва

В рамках изучения биобезопасности кандидатной генетической вакцины против вируса гриппа А на основе аденовируса человека пятого серотипа, экспрессирующего ген гемагглютинина вируса гриппа птиц H5N2, проведено доклиническое изучение общетоксического действия данной вакцины. Вакцина Ad5-H5N2 при ее однократном внутрибрюшинном, внутривенном и интраназальном применении мышам и крысам в дозах, превышающих предполагаемую иммунизирующую дозу для человека в 10 и 100 раз была удовлетворительно перенесена животными. При многократном («хроническая» токсичность) внутрибрюшинном применении кандидатная вакцина не оказывала выраженного токсического действия на периферическую кровь, печень, почки и ЦНС грызунов. При гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получавших вакцину внутрибрюшинно ежедневно, в течение 5 дней, установлено, что вакцина вызывала слабовыраженные воспалительные и деструктивно-воспалительные изменения в печени, миокарде и легких. Выявлено активирующее действие вакцины на пролиферативные потенции клеток печени, селезенки, надпочечников, эпителия желчных капилляров. Найдена доза вакцины, охарактеризованная как ВТД (высокая токсическая доза). На основании данных, полученных при изучении «острой» и «хронической» токсичности вакцины Ad5-H5N2 на грызунах вакцину Ad5-H5N2 по степени опасности «острого» токсического действия можно отнести к малоопасным лекарственным средствам, а по степени «хронического» токсического действия – умеренно-опасным лекарственным средствам.

Ключевые слова: *общетоксическое действие, «острая» токсичность, «хроническая» токсичность, вакцина против гриппа А.*

Тутыхина Ирина Леонидовна (Tutykhina Irina Leonidovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, their@yandex.ru;
Седова Елена Сергеевна (Sedova Elena Sergeevna), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, sedova-es@yandex.ru
Панкратов Андрей Александрович (Pankratov Andrey Alexandrovich), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, andreimnioi@yandex.ru
Андреева Татьяна Николаевна (Andreeva Tatiana Nikolaevna), младший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 7102929@male.ru
Безбородова Ольга Алексеевна (Bezborodova Olga Alekseevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, olgabezborodova@yandex.ru
Есмагамбетов Ильяс Булатович (Esmagambetov Ilyas Bulatovich), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, dmitrovboy@mail.ru
Грибова Ирина Юрьевна (Gribova Irina Yurevna), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, gribova_ira@mail.ru
Гарас Максим Николаевич (Garas Maxim Nikolaevich), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, max.garas@yandex.ru
Шмаров Максим Михайлович (Shmarov Maxim Mihalovich), доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, mmshmarov@gmail.com
Логунов Денис Юрьевич (Logunov Denis Yurevich), доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной микробиологии ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ldenisy@yahoo.com
Якубовская Раиса Ивановна (Raisa Ivanovna Yakubovskaya), доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, raisayakub@yandex.ru

Введение. Вирусы гриппа типа А способны вызывать эпидемии и пандемии среди населения [1]. Основным способом защиты от вирусов гриппа является вакцинация [1, 2]. Поскольку вирусы гриппа способны постоянно модифицировать свою структуру в результате генетических изменений, традиционные аттенуированные и субъединичные вакцины приводят к формированию строго штамм-специфичного иммунитета. Применение живых гриппозных вакцин позволяет получить иммунный ответ широкого спектра действия с рядом недостатков, среди которых необходимость внутримышечного введения, возможность развития заболевания в случае иммунологической недостаточности, необходимость наращивания в куриных эмбрионах и т.д. [1].

В последнее время широко изучается использование нового вида вакцин – генетических [3]. Одними из наиболее перспективных генетических вакцин являются вакцины, базирующиеся на рекомбинантных аденовирусных векторах, экспрессирующих определенные протективные антигены возбудителей инфекций [3–5]. В отличие от большинства традиционных, такие генетические вакцины способны вызывать иммунный ответ широкого спектра действия и могут обеспечивать перекрестную защиту против различных вирусов гриппа. Вакцины на основе рекомбинантных аденовирусных векторов подходят как для инъекционного, так и для мукозального введения и при производстве не требуют работы непосредственно с патогеном [3]. На сегодняшний момент зарубежные кандидатные вакцины на основе рекомбинантных аденовирусов против целого ряда патогенов находятся на разных стадиях доклинических и клинических испытаний.

Целью настоящего исследования являлось доклиническое изучение общетоксического действия кандидатной вакцины против гриппа типа А на основе аденовируса человека пятого серотипа, экспрессирующего ген гемагглютинина вируса гриппа птиц H_5N_2. Данная кандидатная вакцина показала свою эффективность против вирусов гриппа А не только птиц (H_5N_2), но и человека (H_1N_1, H_2N_3) [4, 6]. В исследования по оценке безопасности кандидатной вакцины входило: изучение «острой» токсичности; изучение «хронической» токсичности; изучение местно-раздражающего действия.

Материалы и методы исследования. Исследования рекомбинантной вакцины против гриппа Ad5-H_5N_2, полученной из ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России [6], проводили в соответствии с действующими методическими рекомендациями по доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических средств [7, 8], с учетом рекомендуемой в клинику иммунизирующей дозы (ИДч): однократно интраназально, $1x10^7$ БОЕ/человек.

Эксперименты выполнялись на мышах-гибридах F_1,(CBA x C_{57}Bl/6j) обоего пола (20–25 г); неинбредных крысах обоего пола (250–340 г) и кроликах породы шиншилла, самцах (2,15–2,70 кг). Крысы и мыши получены из Научного центра биомедицинских технологий РАМН (филиал НЦБТ «Крюково»), а кролики из ОПХ «Монихино».

При оценке «острой» токсичности раствор вакцины Ad5-H_5N_2 вводили однократно интраназально (и/н) крысам, внутрибрюшинно (в/б) мышам и крысам и внутривенно (в/в) мышам и крысам в дозах, равных $1x10^8$ БОЕ/животное и $1x10^9$ БОЕ/животное. Оценивали внешние проявления интоксикации, поведенческие реакции, массу тела и сроки гибели животных от токсичности вакцины. У крыс проводили гематологические исследования крови (на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки), биохимические исследования сыворотки крови (на 3-и и 30-е сутки), морфометрический анализ ряда внутренних органов (головного мозга, щитовидной железы, тимуса, сердца, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников на 3-и и 30-е сутки).

Хроническую токсичность вакцины Ad5-H_5N_2 изучали на крысах-самцах при ее в/б ежедневном введении в течение 5 дней в суммарных дозах, равных $1x10^8$ и $1x10^9$ БОЕ/животное (разовые дозы вакцины составили $1x10^8$ и $1x10^9$ БОЕ/животное, соответственно). Критериями оценки «хронической» токсичности являлись: число павших животных и сроки их гибели, внешние проявления интоксикации, поведенческие реакции, масса тела и данные клинико-лабораторных исследований. Для определения повреждающего действия вакцины Ad5-H_5N_2, при ее многократном применении на внутренние органы и ткани животных, проводили патологоанатомическое исследование (макро- и микроскопическая оценка) и морфометрический анализ внутренних органов животных (тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, надпочечники, почки) павших крыс и крыс, подвергнутых плановой эвтаназии на 1-е, 14-е и 30-е сутки наблюдения.

Исследование местнораздражающего действия проводили на крысах и кроликах. Ad5-H_5N_2 с концентрацией $1x10^7$ и $1x10^8$ БОЕ/мл вводили крысам в/б однократно в объеме 0,5 мл. Контрольным животным вводили 0,5 мл 0,9% раствора NaCl. Эвтаназию животных проводили в 2 срока: на 3-и и 14-е сутки и оценивали реакцию брюшины и органов брюшной полости на исследуемую вакцину. Местнораздражающее действие вакцины Ad5-H_5N_2 было изучено также в тесте «конъюнктивальная проба» на кроликах. Вакцину Ad5-H_5N_2 в концентрации $1x10^7$ и $1x10^8$ БОЕ/мл в объеме 0,2 мл однократно закапывали в конъюнктивальный мешок глаза кролика (по 2 кролика на каждую концентрацию препарата). Контролем служил второй

глаз животного, в который закапывали 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Наблюдение за состоянием конъюнктивы и глазного яблока проводили через 15 мин, 1 ч и 48 ч после внесения вакцины.

Эксперименты на животных были проведены в соответствии с национальными и международными правилами гуманного обращения с животными. В исследовании мыши и крысы были подвергнуты плановой эвтаназии, которую осуществляли передозировкой эфира для наркоза (*aether pro narcosi*). Результаты исследований сравнивали с данными, полученными у контрольных крыс, которым вводили 0,9% раствор хлористого натрия.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m), которые представлены в итоговых таблицах.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica. Достоверность отличий между группами данных оценивали с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия

Таблица 1

Клинический анализ крови аутбредных крыс после однократного внутрибрюшинного введения вакцины Ad5-H_5N_2

Показатель	Доза, БОЕ/животное	Сутки опыта				
		3	7	14	21	30
Общее число лейкоцитов (тыс/мм³)	1x10⁸	19,4±3,5	21,9±2,5	20,6±6,2	19,7±2,0	18,1±1,4
	1x10⁹	26,3±6,9	23,9±5,7	21,8±6,9	18,7±1,9	16,0±2,1
	Контроль	13,5±3,2	19,1±5,2	17,0±6,6	18,4±2,6	16,2±1,5
Число эритроцитов (млн/мм³)	1x10⁸	6,1±1,0	6,4±0,2	5,2±0,5	5,5±0,4	5,4±0,4
	1x10⁹	5,6±0,3	5,6±1,0	5,2±0,2	5,1±0,6	5,1±0,2
	Контроль	5,0±0,5	5,9±0,2	5,7±0,6	5,7±0,4	5,7±0,4
Количество гемоглобина (г/л)	1x10⁸	184,0±15,7	228,3±35,0	151,3±8,5	185,1±12,0	189,1±17,2
	1x10⁹	174,3±18,0	186,7±57,9	190,7±11,0	172,2±23,3	182,3±16,3
	Контроль	152,0±12,5	194,0±8,7	175,5±16,3	177,4±12,6	189,4±21,1
Гематокрит (%)	1x10⁸	30,3±1,1	33,8±2,5	31,2±1,5	29,7±0,9	33,1±0,6
	1x10⁹	29,3±0,3	31,5±5,4	29,8±1,8	29,0±1,2	33,8±1,8
	Контроль	29,1±1,4	33,6±0,3	28,1±1,2	29,8±0,3	30,1±4,5

Манна-Уитни, в зависимости от числа наблюдений и характера распределения величин параметров в группе. Различия считали достоверными при $p<0.05$.

Результаты и обсуждение. *Острая токсичность.* Однократное в/в и в/б введение вакцины мышам и крысам в дозах, равных 1х108 БОЕ/животное и 1х109 БОЕ/животное, не приводило к гибели животных от токсичности. У животных отсутствовали внешние проявления интоксикации и снижение массы тела в течение всего срока наблюдения (30 дней).

В исследованиях на крысах, которым вакцину Ad5-H5N2 вводили однократно внутрибрюшинно в дозе, равной 1х108 БОЕ/животное, установлено, что вакцина в этой дозе по данным клинико-лабораторных исследований и анализу поведенческих реакций не оказывала токсического действия на кровь, печень, почки и ЦНС (табл. 1). В то время как применение вакцины Ad5-H5N2 в дозе, равной 1х109 БОЕ/животное, у крыс (на 3-и сутки) наблюдали умеренное транзиторное повышение общего количества лейкоцитов в периферической крови в 1,9 раза. Изменения в биохимических показателях сыворотки крови животных, свидетельствующих о токсическом поражении печени и почек, отмечены не были. Признаков поражения ЦНС не выявлено. При патологоанатомическом исследовании крыс, получивших вакцину в указанных дозах и подвергнутых эвтаназии на 3-и и 30-е сутки наблюдений с макроскопической оценкой состояния внутренних органов и тканей животных (включая морфометрический анализ внутренних органов), пато-

Таблица 2

Клинический анализ крови аутбредных крыс после многократного внутрибрюшинного введения вакцины Ad5-H_5N_2

Показатель	Доза вакцины, разовая/ суммарная, БОЕ/животное	Сутки опыта				
		1	7	14	21	30
Общее число лейкоцитов (тыс/мм³)	0,2х10⁸/1х10⁸	12,2±2,7	15,8±3,3	16,4±2,1	16,3±1,9	17,1±1,4
	0,2х10⁹/1х10⁹	10,9±3,9	18,1±5,8	19,7±2,1	21,2±1,6	18,5±1,9
	Контроль	11,6±2,8	16,9±4,9	13,6±1,5	15,2±3,4	15,8±1,2
Число эритроцитов (млн/мм³)	0,2х10⁸/1х10⁸	5,1±0,2	5,0±0,4	4,7±0,3	5,5±0,4	5,1±0,4
	0,2х10⁹/1х10⁹	4,9±0,2	5,5±0,6	4,9±0,2	5,4±0,5	5,4±0,5
	Контроль	4,9±0,3	5,5±0,6	5,0±0,2	5,1±0,2	5,1±0,2
Количество гемоглобина (г/л)	0,2х10⁸/1х10⁸	153±11	159±11	158±23	186±29	179±19
	0,2х10⁹/1х10⁹	148±8	160±12	161±12	178±12	176±18
	Контроль	152±11	189±29	155±6	168±11	187±24
Гематокрит (%)	0,2х10⁸/1х10⁸	28,3±1,1	29,1±0,9	26,9±2,4	32,3±2,4	30,2±0,8
	0,2х10⁹/1х10⁹	28,5±0,5	30,1±0,2	30,4±1,8	29,5±2,1	29,3±1,4
	Контроль	28,8±1,3	32,5±0,5	28,9±0,7	29,2±1,2	30,5±1,5

логических изменений во внутренних органах и тканях крыс не наблюдали.

Таким образом, вакцина Ad5-H_5N_2 при ее однократном в/в и в/б и и/н применении мышам и крысам в дозах, равных 1x10^8 и 1x10^9 БОЕ/животное, превышающих предполагаемую ИДч в 10 и 100 раз, соответственно, была удовлетворительно перенесена животными и не оказывала существенного токсического действия на периферическую кровь, печень, почки и ЦНС животных при ее внутрибрюшинном введении крысам.

Хроническая токсичность. Многократное применение вакцины Ad5-H_5N_2 в суммарных дозах, равных 1x10^8 БОЕ/животное (разовая – 0,2x10^8 БОЕ/животное) и 1x10^9 БОЕ/животное (разовая – 0,2x10^9 БОЕ/животное), не приводило к гибели животных от токсичности, отсутствовали внешние проявления интоксикации, не было отмечено снижения массы тела в течение всего срока наблюдения (30 дней).

После многократного применения вакцины Ad5-H_5N_2 в исследованных дозах наблюдали умеренные, транзиторные изменения в показателях клинического анализа крови крыс. Так, на 7-е и 14-е сутки после окончания применения вакцины наблюдали увеличение сегментоядерных нейтрофилов в 2–3 раза. При использовании вакцины в суммарной дозе 1x10^9 БОЕ/животное у крыс на 14-е сутки после ее применения наблюдали увеличение общего количества лейкоцитов в периферической крови в 1,5 раза (табл. 2 и 3).

При биохимическом исследовании сыворотки крови крыс, изменений в биохимических показателях, свидетельствующих о токсическом поражении печени и почек, отмечено не было. Внешних признаков, наблюдаемых при поражении ЦНС, не выявлено.

При патологоанатомическом исследовании крыс, получивших вакцину в указанных дозах и подвергнутых эвтаназии на 1-е, 14-е и 30-е сутки наблюдений с макроскопической оценкой состояния внутренних органов и тканей животных (включая морфометрический анализ внутренних органов), патологических изменений во внутренних органах и тканях крыс не наблюдали. В то же время при гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получивших вакцину Ad5-H_5N_2 в суммарной дозе 1x10^9 БОЕ/животное, установлено, что вакцина вызывала слабые деструктивно-воспалительные изменения в печени, миокарде и несколько более выраженные воспалительные в легких. Выявлено активирующее действие вакцины Ad5-H_5N_2 на пролиферативные потенции клеток печени, селезенки, надпочечников, эпителия желчных капилляров.

При гистологическом исследовании внутренних органов крыс (забранных для исследования на 1-е и 30-е сутки после последнего введения вакцины), получивших вакцину Ad5-H_5N_2 в суммарной дозе 1x10^8 БОЕ/животное, не выявлено патологических или деструктивных изменений в щитовидной железе, тимусе, сердце, легких, печени, селезенки, надпочечниках, почках и тонкой кишки.

Таким образом, вакцина Ad5-H_5N_2 при ее многократном (ежедневном в течение 5 дней) в/б применении крысам в суммарных дозах, равных 1x10^8 и 1x10^9 БОЕ/животное (разовые дозы 0,2x10^8 и 0,2x10^9 БОЕ/животное), превышающих предполагаемую ИДч в 10 и 100 раз, соответственно, была удовлетворительно перенесена животными. Доза вакцины, равная 1x10^8 БОЕ/животное, охарактеризована как низкая токсическая доза (НТД), а доза, равная 1x10^9 БОЕ/животное, – как высокая токсическая доза (ВТД, соответствует максимально-переносимой дозе (МПД)).

Местнораздражающее действие вакцины Ad5-H_5N_2. При аутопсии крыс на все сроки наблюдения (3-и и 14-е сутки) макроскопически отмечали отсутствие каких-либо изменений в брюшине и органах брюшной полости, свидетельствующих о местнораздражающем действии вакцины: серозные покровы органов брюшной полости блестящие, выпот, спайки, отек, гиперемия отсутствовали. При макроскопическом исследовании конъюнктивы и глазного яблока кроликов отмечали отсутствие каких-либо патологических местнотканевых реакций.

Таким образом, вакцина Ad5-H_5N_2 в концентрациях 10^7 БОЕ/мл и 10^8 БОЕ/мл не оказывала местнораздражающего действия.

Выводы. 1. Вакцина Ad5-H_5N_2 при однократном в/в, в/б и и/н применении грызунам в дозах 1x10^8 БОЕ/животное и 1x10^9 БОЕ/животное, превышающих ИДч в 10 и 100 раз, соответственно, была удовлетворительно перенесена животными и не приводила их к гибели. По данным клинико-лабораторных исследований, вакцина у крыс при внутрибрюшинном введении не оказывала выраженного гематотоксического, гепатотоксического, нефротоксического и нейротоксического действия.

2. Вакцина Ad5-H_5N_2 при многократном (хроническая токсичность) ежедневном, в течение 5 дней внутрибрюшинном применении в суммарной дозе, равной 1x10^8 БОЕ/животное (разовая доза – 0,2x10^8 БОЕ/животное), не оказывала выраженного токсического действия на периферическую кровь, печень, почки и ЦНС крыс. При гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получивших вакцину в указанной дозе, не выявлено патологических изменений во внутренних органах и тканях животных. Эта доза вакцины охарактеризована как НТД (превышает ИДч в 10 раз).

3. Вакцина Ad5-H_5N_2 при многократном (хроническая токсичность) ежедневном, в течение 5 дней внутрибрюшинном применении в суммарной

Таблица 3

Лейкоцитарная формула крови аутбредных крыс после многократного внутрибрюшинного введения вакцины Ad5-H_5N_2 (на 100 клеток)

Показатель	Доза вакцины, разовая/ суммарная, БОЕ/животное	Сутки опыта				
		1	7	14	21	30
Лимфоциты (%)	$0,2x10^8/10^8$	82,2±5,6	74,6±7,7	74,8±6,5	79,0±3,7	80,0±5,9
	$0,2x10^9/10^9$	87,2±3,3	67,4±11,5	75,6±11,4	77,0±5,7	75,6±4,4
	Контроль	82,2±6,5	82,0±6,6	89,0±4,6	76,3±5,9	80,7±1,2
Моноциты (%)	$0,2x10^8/10^8$	7,2	4,4	7,4	6,0	5,6
	$0,2x10^9/10^9$	6,0	6,6	10,0	6,0	7,0
	Контроль	5,0	7,3	5,3	7,0	7,3
Эозинофилы (%)	$0,2x10^8/10^8$	1,0±	0,8	1,0	1,8	1,2
	$0,2x10^9/10^9$	0,4	0,6	1,0	2,0	1,2
	Контроль	1,2	0,7	0,7	1,3	1,7
Сегменто-ядерные нейтрофилы (%)	$0,2x10^8/10^8$	10,6±5,8	19,2±5,8	14,8±6,4	12,2±3,7	12,4±4,7
	$0,2x10^9/10^9$	7,0±2,7	25±10,5	12,0±5,8	14,2±3,8	15,8±4,7
	Контроль	11,0±7,5	9,7±2,5	4,7±3,5	15,0±4,0	10,3±0,6
Палочко-ядерные нейтрофилы (%)	$0,2x10^8/10^8$	0,2	1,0	0	1,0	1,0
	$0,2x10^9/10^9$	0	0,2	0	0,8	0,8
	Контроль	0,2	0,3	1,0	0,3	0,3

дозе, равной $1x10^9$ БОЕ/животное (разовая доза – $0,2x10^8$ БОЕ/животное), по данным клинико-лабораторных исследований не оказывала выраженного токсического действия на периферическую кровь, печень, почки и ЦНС крыс. При гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получивших вакцину в указанной дозе, установлено, что вакцина вызывала слабовыраженные воспалительные и деструктивно-воспалительные изменения в печени, миокарде и легких. Выявлено активирующее действие вакцины на пролиферативные потенции клеток печени, селезенки, надпочечников, эпителия желчных капилляров. Эта доза вакцины охарактеризована как ВТД (МПД, превышает ИДч в 100 раз).

4. На основании данных, полученных при изучении острой и хронической токсичности вакцины Ad5-H_5N_2 на грызунах (мыши и крысы), вакцину

Ad5-H_5N_2 по степени опасности острого токсического действия можно отнести к малоопасным лекарственным средствам, а по степени хронического токсического действия – умеренно-опасным лекарственным средствам.

5. Вакцина Ad5-H_5N_2 в концентрациях $1x10^7$ БОЕ/мл и $1x10^8$ БОЕ/мл при введении в брюшную полость и под верхнее веко глаза не приводила к развитию патологических местно-тканевых реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Киселев О.И.* (ред.). Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: Боргес; 2003.
2. *Карпухин Г.И., Карпухина О.Г.* Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб.: Гиппократ, 2000.
3. *Тутыхина И.Л., Щербинин Д.Н., Шмаров М.М., Логунов Д.Ю., Народицкий Б.С.* Преимущества и перспективы использования генетических вакцин для защиты от опасных и социально значимых инфекций // Вестник Российской академии медицинских наук, 2011. – №10. – С. 39–47.
4. *Седова Е.С., Шмаров М.М., Тутыхина И.Л., Барыкова Ю.А., Верховская Л.В., Логунов Д.Ю.* и др. Протективные свойства кандидатных генно-инженерных вакцин против вируса гриппа птиц, созданных на основе рекомбинантных аденовирусных векторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2010. №3. С. 44–48.
5. *Tutykhina I., Logunov D., Shcherbinin D., Shmarov M., Tukhvatulin A., Naroditsky B.* et al. Development of adenoviral vector-based mucosal vaccine against influenza // J. Mol. Med. (Berl), 2011. – 89 (4). – P. 331–41.
6. *Шмаров М.М., Седова Е.С., Верховская Л.В., Руднева И.А., Богачева Е.А. и др.* Индукция протективного гетеросубтипического иммунного ответа против вируса гриппа при иммунизации рекомбинантными аденовирусными векторами, экспрессирующими гемагглютинин вируса гриппа H5 // Acta Naturae. 2010. – №1. – 119–126.
7. *Хабриев Р.У.* (ред.) Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина, 2005.
8. Санитарные правила СП 3.3.2.561-96 «Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов». М.: Минздрав России, 1998.
9. *Платонов А.Е.* Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000.

REFERENCES:

1. *Kiselev O.I.,* ed. Influenza and the other viral infections of respiratory tract:epidemiology, prophylaxis diagnostics, and therapy. Saint-Petersburg: Borges; 2003 (in Russian).
2. *Karpukhin G.I., Karpukhina O.G.* Diagnostics, prophylaxis and treatment of upper respiratory tract infection. Saint-Petersburg: Hippocrates; 2000 (in Russian).
3. *Tutykhina I.L., Shcherbinin D.N., Shmarov M.M., Logunov D.Yu., Naroditskiy B.S.* Advantages and prospects of the use of genetic vaccines for the protection from dangerous and socially significant infections. Vestnik Rossiyskoy Akademii Medicinskih Nauk. 2011; 10: 39-47 (in Russian).
4. *Sedova E.S., Shmarov M.M., Tutykhina I.L., Barykova Iu.A., Verkhovskaia L.V., Logunov D.Yu.* et al. Protective properties of candidate genetically engineered vaccines against avian influenza viruses constructed on the basis of recombinant adenoviral vectors. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, Immunobiologii. 2010; 3:44-8 (in Russian).
5. *Tutykhina I.L., Logunov D.Y., Shcherbinin D.N., Shmarov M.M., Tukhvatulin A.I., Naroditsky B.S.* et al. Development of adenoviral vector-based mucosal vaccine against influenza. J. Mol. Med. (Berl). 2011; 4:331-41.
6. *Shmarov M.M., Sedova E.S., Verkhovskaya L.V., Rudneva I.A., Bogacheva E.A., Barykova Y.A.* et al. Induction of a protective heterosubtypic immune response against the influenza virus by using recombinant adenoviral vectors expressing hemagglutinin of the influenza H5 virus. Acta Naturae. 2010; 1:111-8.
7. *Khabriev R.U.,* ed. Handbook of experimental (preclinical) study of new pharmacological compounds. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
8. Sanitation code SC 3.3.2.561-96 State tests and registration of new medical immunobiological preparations. Moscow.: Ministry of Health, 1998.
Management normative document MD-126-91 «regulations for preclinical estimation of safety of pharmacological compounds (GLP)». Moscow; 1992 (in Russian).
9. *Platonov A.E.* Statistical analysis in medical and biology: problems, terminology, logic, computer tools. Moscow: Russian Academy of Science; 2000 (in Russian).

I.L. Tutykhina[1], E.S. Sedova[1], A.A. Pankratov[2], T.N. Andreeva[2], O.A. Bezborodova[2], I.B. Esmagambetov[1], I.Y. Gribova[1], M.N. Garas[1], M.M. Shmarov[1], D.Y. Logunov[1], R.I. Iakubovskaia[2]

Study of safety of a candidate vaccine based on human recombinant adenovirus against flu of type A in rodents

[1] Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 123098, Moscow, Russian Federation
[2] Moscow P.A. Hertsen Oncological Scientific Research Institute, 125284, Moscow, Russian Federation

Pre-clinic investigations were conducted into vaccine Ad5-H5N2 within the study of biological safety of against type A flu candidate genetic vaccine based on fifth-serotype human adenovirus expressing hemagglutinin gene of avian flu H5N2 virus. While performing a single intraperitoneal, intravenous and intranasal administration of vaccine Ad5-H3N2 to mice and rats in doses exceedinga 10-and 100 -fold suggested immunizing dose for humans, the general condition of animals was satisfactory. While administrated multifold intra-abdominally («chronic toxicity»), the candidate vaccine did not exert an apparent toxic effect on rodents peripheral blood, liver, kidneys and CNS.A histological investigation into internal organs of rats receiving abdominally the vaccine during 5 days showed that the vaccine induced slightly expressed inflammatory and destructive inflammatory alterations in liver, myocard and lungs. Activating effect of the vaccine on proliferative cells in liver, spleen, adrenals, bile capillaries epithelium was identified. A vaccine dose characterized as a high toxic dose was found out. The outcome of investigations of acute and chronic toxicity of vaccine AdH5N2 in rodents showed in terms of «acute» toxic effect, vaccine AdH5N2 can be allocated to low hazardous medical drugs and in terms of «chronic toxic effect to moderately hazardous ones.

Key words: *general toxic effect, «acute» toxicity, «chronic» toxicity, vaccine against flu A.*

Материал поступил в редакцию 12.07.2013 г.

Дискуссия

УДК 615.9

К ВОПРОСУ О НОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ И РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Г.М. Аветисов,
Г.П. Простакишин

ФГБУ «Всероссийский центр медицины и катастроф «Защита» Минздрав России», 123182, г. Москва

Рассмотрены различия в механизмах действия на организм токсичных и радиотоксичных веществ и в подходах к их нормированию. Главное различие заключается в том, что центральным принципом гигиенического нормирования химических веществ является принцип пороговости, т.е. определение минимального количества вещества, при попадании которого в организм при определенном пути воздействия не выявляются какие-либо признаки его неблагоприятного воздействия. Радиотоксикологи же нормируют радиационное воздействие по беспороговым эффектам. Выявленные различия, возможно, связаны также с лимитирующим (определяющим) показателем вредности, используемым при установлении предельно допустимых концентраций химических веществ. Показано, что риск от предела дозы радиационного воздействия укладывается в рекомендуемые ВОЗ приемлемые риски, тогда как риски от установленных предельно допустимых концентраций для некоторых нерадиоактивных химических веществ превышают их.

Ключевые слова: *принцип пороговости, принцип беспороговости, нормирование, радиотоксичность, токсичность.*

Что общего в механизмах действия токсичных и радиотоксичных веществ и в чем они различаются? Общим является то, что их действие происходит в организме. При этом организм не различает радиоактивные и нерадиоактивные изотопы химических элементов и взаимодействует с ними при осуществлении метаболических процессов.

Пусковыми механизмами действия токсичных веществ является их взаимодействие на молекулярном уровне со структурами-мишенями организма, и эти процессы развиваются только после того, как вещество проникло в жидкости и клетки организма.

Пусковые механизмы действия радиотоксических веществ связаны с тем, что ионизирующее излучение, возникающее в результате распада радионуклидов, ионизирует атомы и молекулы, превращая их из нейтральных в реакционно-опасные продукты. Результатом является нарушение нормальной деятельности субклеточных и клеточных структур, приводящее либо к гибели клетки, либо к возникновению в ее генетическом аппарате передаваемых при последующем делении патологических изменений. Эти процессы развиваются независимо от того, оказался ли радионуклид в жидкой среде организма или в любой другой.

При рассмотрении нормирования токсических и радиотоксических веществ выявляются существенные различия.

Основной нормируемой величиной в токсикологии является установление предельно допустимой концентрации (ПДК) вредных веществ. ПДК – это максимальная концентрация вредного вещества, которая за определенное время воздействия не влияет на здоровье человека и его потомство, а также на компоненты экосистемы и природное сообщество в целом. ПДК разработаны для воздуха, воды, почвы. Для безопасной работы с вредными веществами установлены ПДК для рабочей зоны, которые при ежедневной работе в течение всего рабочего периода не могут вызвать заболевания в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Аветисов Григорий Михайлович (Avetisov Grygoriy Mikhailovich), доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Всероссийский центр медицины и катастроф «Защита» Минздравсоцразвития России», г. Москва, gravetisov@yandex.ru
Простакишин Геннадий Петрович (Prostakishin Gennadij Petrovich), доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Всероссийский центр медицины и катастроф «Защита» Минздравсоцразвития России», mail@vcmk.ru

При нормировании факторов радиационной природы для категорий облучаемых лиц (персонал, население) устанавливаются два класса нормативов, гарантирующих радиационную безопасность населения – состояние защищенности настоящего и будущего поколения людей от вредного для их здоровья воздействия ионизирующего излучения: основные пределы доз (ПД) и допустимые уровни воздействия для каждого радионуклида, с учетом ингаляционного или перорального пути его поступления, являющиеся производными от основных пределов доз (пределы годового поступления (ПГП), допустимые среднегодовые объемные активности (ДОА), среднегодовые удельные активности (ДУА) и другие).

Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ, устанавливаемые в токсикологии, и допустимые среднегодовые объемные и удельные активности, принятые в радиотоксикологии, близкие понятия. Например, ПДК токсичного вещества для воздуха представляет собой максимально допустимую концентрацию вещества в мг на 1м^3 воздуха, тогда как ДОА в радиотоксикологии устанавливает допустимую среднегодовую активность (или содержание радионуклидов) в беккерелях в 1м^3 воздуха.

Предел годового поступления (радионуклида в организм) устанавливается как максимально допустимый уровень поступления данного радионуклида в организм в течение года, который приводит к облучению условного человека ожидаемой дозой, равной соответствующему основному пределу годовой дозы.

Понятно, что и токсикологи и радиотоксикологи устанавливают нормируемые величины путем соответствующих научных, в том числе экспериментальных исследований. Однако основные дозовые пределы радиационного воздействия, в отличие от ПДК нерадиоактивных вредных веществ, закреплены федеральным законом № 3-ФЗ от 09.01.1996 г.: для населения средняя годовая эффективная доза устанавливается равной 0,001 зиверта; для работников (персонала) средняя годовая эффективная доза устанавливается равной 0,02 зиверта [1].

Именно такие основные дозовые пределы установлены затем в действующих нормах радиационной безопасности [2].

Представляет интерес сопоставить предельно допустимые концентрации (ПДК) нерадиоактивных и радиоактивных химических элементов в воздухе рабочей зоны (табл. 1) [3].

В таблице представлены сведения для стабильных химических элементов и их радиоактивных изотопов: стабильный бериллий-9 и его радиоактивный изотоп – бериллий-7; стабильный бром-80 и его радиоактивный изотоп – бром-82 и т.д. В третьей графе представлены предельно допустимые концентрации для нерадиоактивных элементов и их радиоактивных изотопов в одинаковых величинах – миллиграммах на 1м^3. Сопоставление показывает, что радиоактивные изотопы гораздо токсичнее своих стабильных аналогов. Так ПДК для стабильного бериллия-9 составляет $1 \bullet 10^{-3}$, а для его радиоактивного изотопа бериллия-7 примерно $0{,}12 \bullet 10^{-7}$. Т.е. радиоактивный бериллий примерно в 10 тысяч раз токсичнее стабильного бериллия. Такое же сравнение показывает, что радиоактивный кобальт-60 примерно в 100 тысяч раз токсичнее стабильного кобальта-59, а радиоактивный мышьяк-76 в 10 миллионов раз токсичнее стабильного мышька-75.

Большая токсичность выявляется для радиоактивных изотопов по сравнению с их стабильными аналогами и по смертельным дозам при приеме внутрь (табл. 2).

Из таблицы видно, что самым опасным из представленных стабильных химических элементов является стрихнин – смертельная доза – 30 мг. В то же время доза радиационного воздействия, приводящая к развитию острой лучевой болезни с летальным исходом, формируется от попадания в организм 0,6 мг цезия-137. Вес полония-210, при попадании которого лучевое поражение может привести к летальному исходу, составляет примерно 0,07 мкг.

Обратимся теперь к принципам и подходам при нормировании радиоактивных (радиотоксикология) и нерадиоактивных (токсикология) химических элементов (веществ). Цель этого нормирования одна – не допустить вредного воздействия радиоактивных и нерадиоактивных веществ на здоровье человека и его потомство, а также на компоненты экосистемы и природное сообщество в целом. Гигиеническое нормирование всей совокупности факторов окружающей среды способствует обеспечению адекватных взаимоотношений между средой и организмом человека, способствует обеспечению здоровой среды обитания. Однако принципы и подходы к нормированию различаются.

При установлении ПДК вредных стабильных химических веществ соблюдаются определенные принципы гигиенического нормирования: принцип этапности и принцип пороговости.

Этапность в нормировании состоит в том, что работа по нормированию проводится в четыре этапа.

На первом этапе исследуются физико-химических свойства (структура химического вещества, температура плавления, точка кипения, растворимость в воде, других растворителях).

Таблица 1

Предельно допустимые концентрации (ПДК) нерадиоактивных (ГН 2.2.5.686-98) и радиоактивных (НРБ-99/09, СанПиН 2.6.1.2523-09) химических элементов в воздухе рабочей зоны

Наименование вещества	ПДК (Бк/м³)	ПДК (мг/м³)	Класс опасности	Примечание
Бериллий-9 стабильный		1×10^{-3}	1	Аллерген, канцероген
Бериллий-7 радиоактивный	$1{,}5\times 10^{5}$	$\sim 0{,}12\times 10^{-7}$		
Бром-80 стабильный		5×10^{-1}	2	Остронаправленный
Бром-82 радиоактивный	$1{,}3\times 10^{4}$	$\sim 3\times 10^{-10}$		
Железо-56 стабильный		10	4	Фиброген
Железо-59 радиоактивный	$2{,}3\times 10^{3}$	$\sim 2\times 10^{-9}$		
Кобальт-59 стабильный		1×10^{-3}	1	Аллерген
Кобальт-60 радиоактивный	$2{,}8\times 10^{2}$	$\sim 7\times 10^{-9}$		
Медь-63,5 стабильный		5×10^{-1}	2	
Медь-64 радиоактивный	$6{,}7\times 10^{4}$	$\sim 5\times 10^{-10}$		
Мышьяк-75 стабильный		4×10^{-2}	1	
Мышьяк-76 радиоактивный	$1{,}1\times 10^{4}$	$\sim 2\times 10^{-10}$		
Никель-59 стабильный		5×10^{-2}	1	Аллерген, канцероген
Никель-65 радиоактивный	$2{,}2\times 10^{4}$	$\sim 3\times 10^{-11}$		
Ниобий-93 стабильный		10	4	Фиброген
Ниобий-95 радиоактивный	5×10^{3}	$\sim 3{,}5\times 10^{-9}$		
Свинец-207 стабильный		5×10^{-3}	1	
Свинец-210 радиоактивный	9	$\sim 3\times 10^{-9}$		

Вторым этапом при установлении ПДК является токсикометрия, позволяющая определить основные параметры острой токсичности (острая токсикометрия или острые опыты).

Третий этап – подострый эксперимент.

Четвертый – хронический санитарно-токсикологический эксперимент для выявления порогового уровня воздействия нормируемого фактора.

Принцип пороговости является центральным принципом гигиенического нормирования химических веществ и заключается в определении минимального количества вещества, при попадании которого в организм при определенном пути воздействия не выявляются какие-либо признаки его неблагоприятного воздействия.

В хроническом эксперименте определяется наименьшая концентрация (доза) вещества, вызывающая сдвиги в организме лабораторно-

Таблица 2

Смертельные дозы некоторых химических веществ для человека при приеме внутрь

Вещество	Смертельная доза
Группа морфина	0,1–0,2 г
Йод	2–3 г
Мышьяк и его соединения	0,06–0,2 г
Хлорид бария	0,8–0,9 г
Сулема	0,5 г
Серная кислота	5 мл
Соляная кислота	10–15 мл
Цианистый калий	0,15–0,25 г
Стрихнин	0,03 г

го животного. Затем, используя коэффициент запаса, устанавливают предельно-допустимую концентрацию. Величина коэффициента запаса зависит от абсолютной токсичности вещества, выраженности кумулятивных свойств, летучести вещества (коэффициента вероятности ингаляционного отравления), зоны острого действия, различий в видовой чувствительности, выраженности кожно-резорбтивного действия, специфических эффектов действия вещества на организм.

Таким образом, нормирование токсичности нерадиационных химических веществ базируется на принципе их порогового действия. И это принципиально, так как радиотоксикологи нормируют по таким эффектам радиационного воздействия, которые являются беспороговыми.

Прежде чем рассмотреть подходы к нормированию радиационного фактора обратимся к основным принципам радиационной безопасности, выработанным мировым научным сообществом, возглавляемым Международной комиссией по радиологической защите [4]. Официальная позиция России в области радиационной защиты строится на рекомендациях этой Международной комиссии. Многолетний опыт показал, что выполнение этих принципов обеспечивает радиационную безопасность лиц, работающих с источниками ионизирующих излучений, населения и окружающей природной среды. Соблюдение этих принципов не допускает использование источников излучения, при которых полученная для человека и общества польза не превышает риск возможного вреда, причиненного облучением; предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне индивидуальных и коллективных доз облучения; требует не превышать установленные Федеральными законами РФ и действующими нормами радиационной безопасности индивидуальные пределы доз.

Радиобиологические эффекты, вызываемые воздействием ионизирующего излучения, подразделяются на детерминированные (эффекты, для которых существует дозовый порог, выше которого тяжесть эффекта возрастает с увеличением дозы – острая лучевая болезнь, местное лучевое поражение и др.) и стохастические (эффекты, для которых постулируется отсутствие дозового порога и принимается, что вероятность их возникновения линейно пропорциональна величине воздействующей дозы (рак, наследственная патология).

Детерминированные эффекты хорошо изучены. Установлены и пороги доз, ниже которых организм справляется с нанесенными повреждениями и не допускает развития эффекта. Самый низкий порог при облучении эмбриона. Дозы порядка 0,1 – 0,2 Гр на эмбрион могут вызвать дефекты развития и привести к врожденной патологии у новорожденного. При облучении человека в дозе меньше 0,1 Гр детерминированные эффекты не развиваются.

Нормирование облучения основывается на принципе установления уровней доз, ниже которых исключается возникновение детерминированных (пороговых) эффектов и

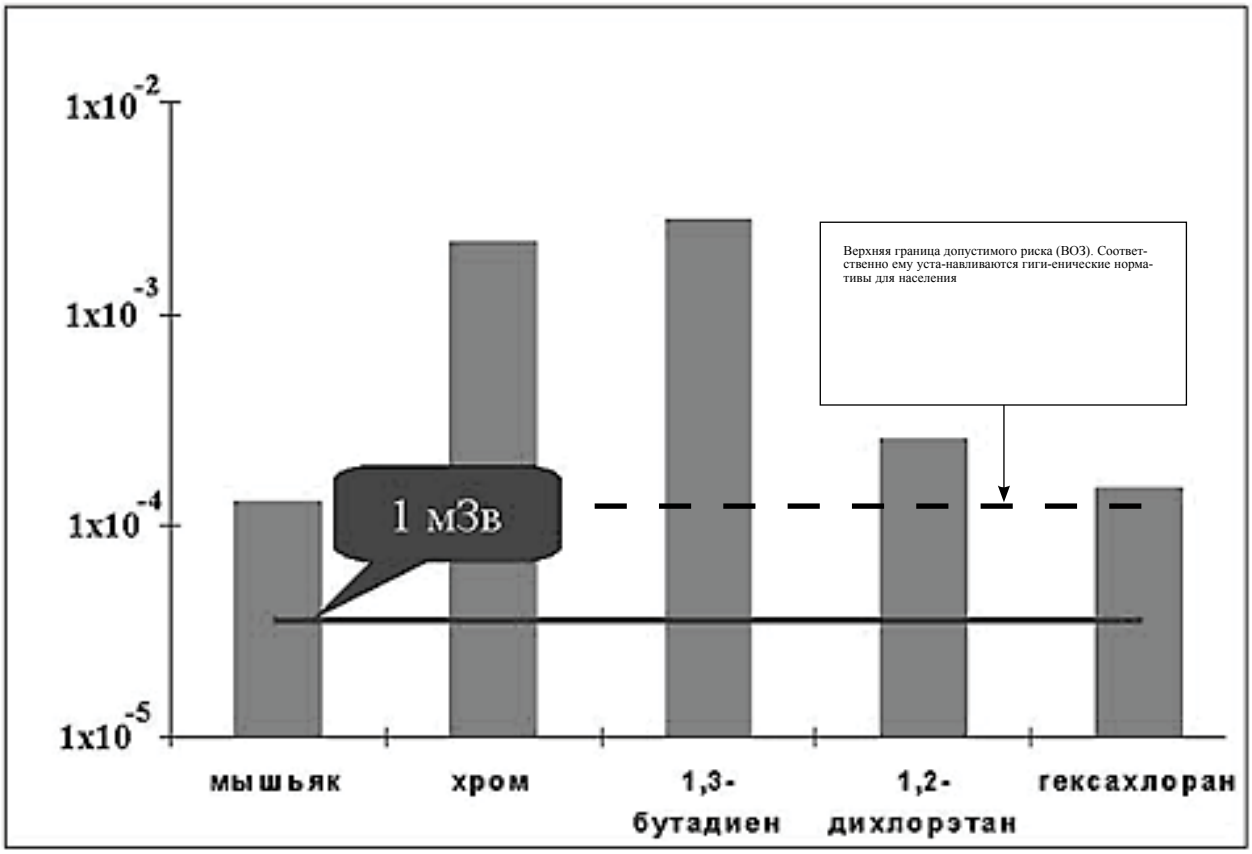


Рис. 1. Канцерогенные риски смерти от годовой допустимой дозы облучения (1 м³в/год) и канцерогенные риски смерти некоторых химических и радиоактивных веществ на уровне ПДК в воздухе населенных мест

достигается максимально возможное (с учетом социальных и экономических факторов) уменьшение отдаленных стохастических последствий (рак, наследственная патология).

Таким образом, в отличие от токсикологов, радиотоксикологи при нормировании радиационного фактора базируются на принципе беспороговости, а в качестве лимитирующего (определяющего) показателя вредности используют стохастические радиобиологические эффекты – злокачественные новообразования и наследственную патологию.

Установленные в Федеральном Законе № 3-ФЗ основные пределы доз находятся в соответствие с социально приемлемыми рисками. В действующих нормах радиационной безопасности устанавливается, что усредненная величина вероятности смертельного исхода от конкретного злокачественного заболевания после облучения соответствующего органа или (при равномерном облучении) всего тела в дозе 1 Зв, используемая для установления пределов доз персонала и населения, принимается равной 0,05 Зв $^{-1}$. Установленный в нормах предел дозы для лиц из населения, равный 1 мЗв, соответствует риску для населения от техногенных источников радиации равным $5 \cdot 10^{-5}$, а предел дозы для персонала – 20 мЗв, соответственно, 10^{-3} – что является социально приемлемым риском для населения и профессионалов.

Рассмотрим, как влияют различия в подходах к нормированию радиоактивных и стабильных химических элементов на установленные при этом допустимые уровни вредных веществ. На рисунке 1 приведены индивидуальные канцерогенные риски смерти от годовой допустимой дозы облучения населения (1 мЗв/год) и канцерогенные риски смерти некоторых химических веществ на уровне ПДК в воздухе населенных мест [5]. Горизонтальная сплошная линия показывает, что установленный дозовый предел для населения от воздействия любого радиационного фактора соответствует риску $5 \cdot 10^{-5}$. Пунктирная линия показывает верхнюю границу установленного Всемирной организацией здравоохранения допустимого риска, в соответствие с которым устанавливаются гигиенические нормативы для населения. Видно, что соблюдение ПДК для приведенных химических элементов и ве-

ществ приводит к существенно более высокому риску, чем соблюдение норматива для радиационных факторов. И, если риск от предела дозы радиационного воздействия укладывается в рекомендуемые ВОЗ приемлемые риски, то риски от установленных ПДК для нерадиоактивных веществ превышают их. Из этого следует, что подходы к нормированию радиационного фактора более приемлемы. Хотелось бы предложить специалистам, занимающимся установлением ПДК нерадиоактивных химических веществ, провести дополнительный анализ действующих ПДК с учетом «социально неприемлемого» риска возникновения, прежде всего, онкологических последствий при соблюдении ПДК. Для этого необходимо тщательно проанализировать эпидемиологические данные по онкозаболеваемости на производствах, связанных с воздействием вредных химических веществ.

Выявленные различия, возможно, связаны с лимитирующим (определяющим) показателем вредности, используемым при установлении ПДК химических веществ. Лимитирующий (определяющий) показатель вредности характеризует направленность биологического действия вещества: рефлекторное и резорбтивное. Под рефлекторным действием понимается реакция со стороны рецепторов верхних дыхательных путей – ощущение запаха, раздражение слизистых оболочек, задержка дыхания и т.п. Под резорбтивным действием понимают возможность развития общетоксических, гонадотоксических, эмбриотоксических, мутагенных, канцерогенных и других эффектов, возникновение которых зависит не только от концентрации вещества в воздухе, но и длительности ее вдыхания. Лимитирующим показателем вредности при установлении ПДК химических веществ мышьяка и хрома принималось их резорбтивное действие; при определении ПДК 1,3-бутадиена и 1,2-дихлорэтана – их резорбтивное и рефлекторное действие; при определении ПДК гексахлорана – рефлекторное действие. Возможно, использование в качестве лимитирующего показателя рефлекторного действия привело к установлению ПДК, соблюдение которых соответствует риску смертельных канцерогенных последствий, превышаемому рекомендованные ВОЗ. Во всяком случае, вопрос о большей обоснованности порогового или беспорогового принципа нормирования канцерогенных химических веществ остается открытым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» № 3-ФЗ от 09.01.1996 г.
2. Нормы радиационной безопасности. НРБ-99/2009 СанПиН 2.6.1.2523-09.
3. ГН 2.2.5.686-98. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы.
4. Радиационная защита: Рекомендации МКРЗ: Публикация 26: Пер. с англ. / Под ред. А. В. Моисеева. М., 1978.
5. *А.М. Агапов, Г.А. Новиков, Р.В. Арутюнян, Е.М. Мелихова.* О внедрении «ядерного страха» в РФ, Журнал «Атомная стратегия» № 12, июль 2004 г., стр. 76.

REFERENCES:

1. Federal Law «On Public Radiation Safety» of January 9, 1996.
2. Radiation Safety Standards NRB 99/2009 San PiN .6.1.2523-09.
3. HN 2.2.5.686-98 Maximum Permissible Concentration of Harmful Substances in the Working Zone Air. Hygienic normative.
4.Radiation Protection: Recommendations of ICRP, Publication 26 (Translation from English under the editorship of A.V.Moiseev, Moscow, 1978)
5. *A.M. Agapov, G.A. Novikov, R.V. Arutyunyan, E.M. Melikhova.* On Implantation of «nuclear scare» in the Russian Federation. «Atomic Strategy» magazine No 12, 2004, p. 76

G. M. Avetisov, G.P. Prostakishin

About the issue of Setting of Hygienic Norms for Toxic Substances and Radiation Exposure

Federal State Budgetary «Institution All-Russian Centre for Disaster Medicine «Zaschita»» of Ministry of Health, 123182, Moscow, Russion Federation

The differences in effects on the organism of toxic and radiotoxic substances as well as in the approaches to their norms setting are discussed. The main difference lies in the fact that the central principle of hygienic norms setting for chemical substances is the liminality principle, that is defining the minimum amount of substance intaken in various ways when no signs of its harmful effect are present. Radiotoxicologists define norms for radiation exposure according to nonthreshold effects. The differences found are probably connected with a limiting (determinant) attribute of harm used in determining maximum permissible concentration of chemicals. It is pointed out that the risk from the maximum dose of some radiation exposure is within the acceptable ranges risks recommended by WHO, while the risks of a maximum concentration of some nonradioactive substances exceed them.
Key words: *liminality principle, nonthreshold principle, norms setting, radiotoxicity, toxicity.*

Материал поступил в редакцию 18.05.2012 г.

УДК 615.9

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ

О.А. Гуськова[1], Н.В. Завьялов[2], Е.Л. Скворцова[2], И.С. Шейнина[2]

[1]ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава Российской Федерации 123995, г. Москва
[2]ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, г. Москва.

Исследование альтернативными методами продолжает оставаться одним из ключевых вопросов при оценке химической безопасности продукции. Представлен анализ исследований с использованием различных альтернативных моделей.

Ключевые слова: *альтернативные методы исследования, интегральная токсичность, индекс токсичности.*

В последние годы разработка и внедрение альтернативных методов стало одним из ведущих направлений в токсикологических и естественнонаучных исследованиях в мире.

Интерес к исследованию косметического сырья и готовой продукции альтернативными методами является одним из ключевых вопросов. Ещё в 2003 году была одобрена 7-я поправка к косметической Директиве 76/768/EEC (Cosmetics Directive 76/768/EEC), которая предусматривала постепенный переход к полному запрету опытов на животных конечной косметической продукции, в течение 2009 – 2013 годов.

С 11 июля 2013 года вступил в силу Регламент № 1223/2009 Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О косметической продукции». Согласно которому запрещается размещение на рынке косметической продукции, которая проходила испытания на животных с использованием метода, отличного от альтернативных методов, закрепленных на уровне Сообщества с надлежащим учетом разработки обоснований в рамках OECD (гл. 5, ст.18.).

Введение в Европейском Союзе запрета на использование животных способствовало развитию научных основ альтернативного тестирования. На сегодняшний день актуальными остаются вопросы воздействия парфюмерно-косметических средств на кожу, роговицу глаза, оценка фототоксичности и сенсибилизирующего действия. Другое важное направление это применение альтернативных методов при оценке канцерогенной и мутагенной активности химических веществ, оценке безопасности и риска при различных путях воздействия химических веществ. Третьим важным направлением можно выделить нанотоксикологию и применение альтернативных методов при изучении наноматериалов.

Альтернативные методы на международном уровне развиваются благодаря объединенным усилиям таких центров как CAAT, CARDAM, CeeTox, Европейского Центра по Валидации Альтернативных Методов (ECVAM), ассоциации производителей (COLIPA, ECOPA, ESTIV, CELLTOX и др.), а также отдельных производителей (SEAC), учреждений академической науки, обществ по защите животных. В таблице 1 представлены источники дополнительной информации по исследованиям in vitro.

Многие альтернативные методы валидированы и включены в перечень ОЭСР (OECD). В настоящее время перечень включает метод оценки фототоксичности (OECD 432),

Гуськова Оксана Альбертовна (Guskova Oksana Albertovna), ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, hitrovanka@rambler.ru
Завьялов Николай Всеволодович (Zavyalov Nikolay Vsevolodovich), кандидат медицинских наук, зав. отделом профилактической токсикологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», nik-zav@mail.ru
Скворцова Екатерина Львовна (Skvorcova Ekaterina Lvovna), кандидат медицинских наук, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» hitrovanka@rambler.ru
Шейнина Инна Семёновна (Sheynina Inna Semenovna), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» hitrovanka@rambler.ru

Таблица 1

Источники дополнительной информации по исследованиям in vitro

Веб-страница	Документ
http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam	«Надлежащая практика культуры клеток»
http://mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html	Руководство MIAME «Минимальная информация об эксперименте с применением микрочипа»
http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam	База методов ECVAM «Европейский центр по официальному утверждению альтернативных методов»
http://iccvam.niehs.nih.gov/	База ICCVAM «Межведомственный координационный комитет по официальному утверждению альтернативных методов»

раздражения кожи OECD 432, 430, 431, 439, 435, раздражения слизистой оболочки глаз (OECD 437 и OECD 438). В качестве модельных систем активно используют последние достижения в области клеточных технологий (создание трехмерных клеточных структур, аналогов тканей и эпителиев человека). Уже разработаны аналог эпителия кожи, роговицы глаза, десны и др. Активно используются отдельные ткани животных (роговицы глаза быка и курицы, кожа крысы). Для оценки рисков токсичности также активно развиваются компьютерные методы.

Регистрируемый показатель функционального состояния тест-объекта (тест-функция) должен характеризовать фундаментальные процессы его жизнедеятельности. Сложность проблемы заключается не в выборе того или иного биологического эффекта, а в том, чтобы установить значимость изменения регистрируемого параметра для тест-объекта. Этот принцип известен в токсикологии как принцип «критерия вредности» [1,2]. Кроме того, желательно, чтобы изучаемый процесс был общим для организмов, стоящих на разных ступенях эволюции.

Исследования возможности использования альтернативных тест-систем активно развиваются и в России, и многие уже внедрены в работу токсикологических подразделений центров гигиены и эпидемиологии, научно-исследовательских институтов и применяются для оценки их потенциальной опасности объектов, таких как:

Парфюмерно-косметическая продукция.

Товары бытовой химии.

Полимерные материалы, резины.

Химические вещества.

Изделия медицинского назначения, изделия личной гигиены.

Товары детского ассортимента (игрушки, игры, подгузники).

Изделия, контактирующие с пищевыми продуктами (посуда, упаковка).

Вода водоисточников, сточные воды, почва, отходы.

Воздух рабочей зоны, атмосферный воздух населенных мест и закрытых помещений.

В настоящее время в Центре гигиены и эпидемиологии в городе Москве с целью исследования интегральной токсичности и раздражающего действия на слизистые оболочки используются следующие альтернативные тест-объекты:

- фотобактерии «Эколюм» – лиофилизированная культура люминесцентных бактерий E. coli
- клеточная модель – гаметы млекопитающих (кратковременная суспензионная культура сперматозоидов быка – КСБ)
- органная модель – сосудистое русло эмбриона (сосуды хориоаллантоисной оболочки куриного эмбриона).

Уровень токсичности на альтернативной модели фотобактерий «Эколюм» определяется автоматически на приборе «Биотокс-10М» по степени интенсивности биолюминесценции тест-объекта и выражается индексом токсичности (Т). Люминесцентные бактерии оптимальным образом сочетают в себе различные типы чувствительных структур (клеточная мембрана, цепи метаболического обмена, генетический аппарат) с быстрым и количественным характером отклика це-

Таблица 2

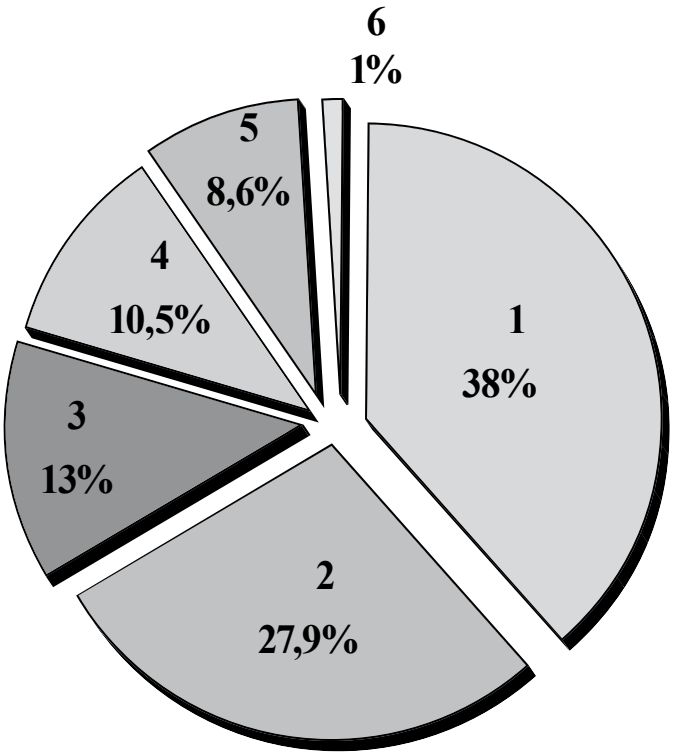
Структура и динамика токсикологических исследований

Год	Всего образцов	Не соответствуют требованиям	Всего исследований	Бактерии «Эколюм»	Сперма КРС	Сосуды ХАО куриного эмбриона	Лабораторные животные
2008	14801	1,3%	16078	7%	8%	-	85%
2009	6729	2,7%	7968	16%	15%	-	69%
2010	6265	3,3%	8369	9%	20%	-	71%
2011	5737	1,5%	1024	3%	10%	-	87%
2012	1987	2%	3503	15%	36%	2%	47%

лостной системы на интегральное воздействие токсиканта [3].

Уровень токсичности на альтернативной модели КСБ вычисляется автоматически на приборе Анализатор токсичности АТ-05 по изменению двигательной активности сперматозоидов тест-объекта и выражается индексом токсичности (It). Данный метод технологичен, экономичен, автоматизирован, воспроизводим и позволяет быстро получить результат. Экспериментально установлено, что между результатами оценки общей токсичности на целостном организме млекопитающих и цитотоксичностью для спермы быка имеет место высокая степень корреляции [4]. Это позволяет определить критерии экстраполяции результатов экспериментов на КСБ на целостный организм млекопитающих. Сперматозоиды обладают высокой чувствительностью к воздействию испытуемых химических веществ и смесей сложного состава, а подвижность характеризует фундаментальные процессы жизнедеятельности клетки [5].

Раздражающее действие на слизистую оболочку глаза исследуется с помощью метода высокочастотной допплерографии [6] на сосудах хориоаллантоисной оболочки (ХАО) 10-дневного куриного эмбриона домашних кур породы белый леггорн. Исследование проводится в соответствии с МР 1.2.0025-11 на приборе «Минимакс-Допплер-К», оснащенным датчиком с частотой 25 МГц. С помощью программы Minimax Dopler v.1.7. автоматически вычисляются количественные параметры скорости кровотока. Изменение линейной скорости кровотока (Vs) является



1. Средства для ухода за кожей
2. Декоративная косметика
3. Изделия парфюмерные
4. Изделия косметические гигиенические моющие
5. Средства для ухода за волосами
6. Средства гигиены полости рта

Рис. 1. Структура токсикологических исследований парфюмерно-косметической продукции с применением альтернативных методов исследования.

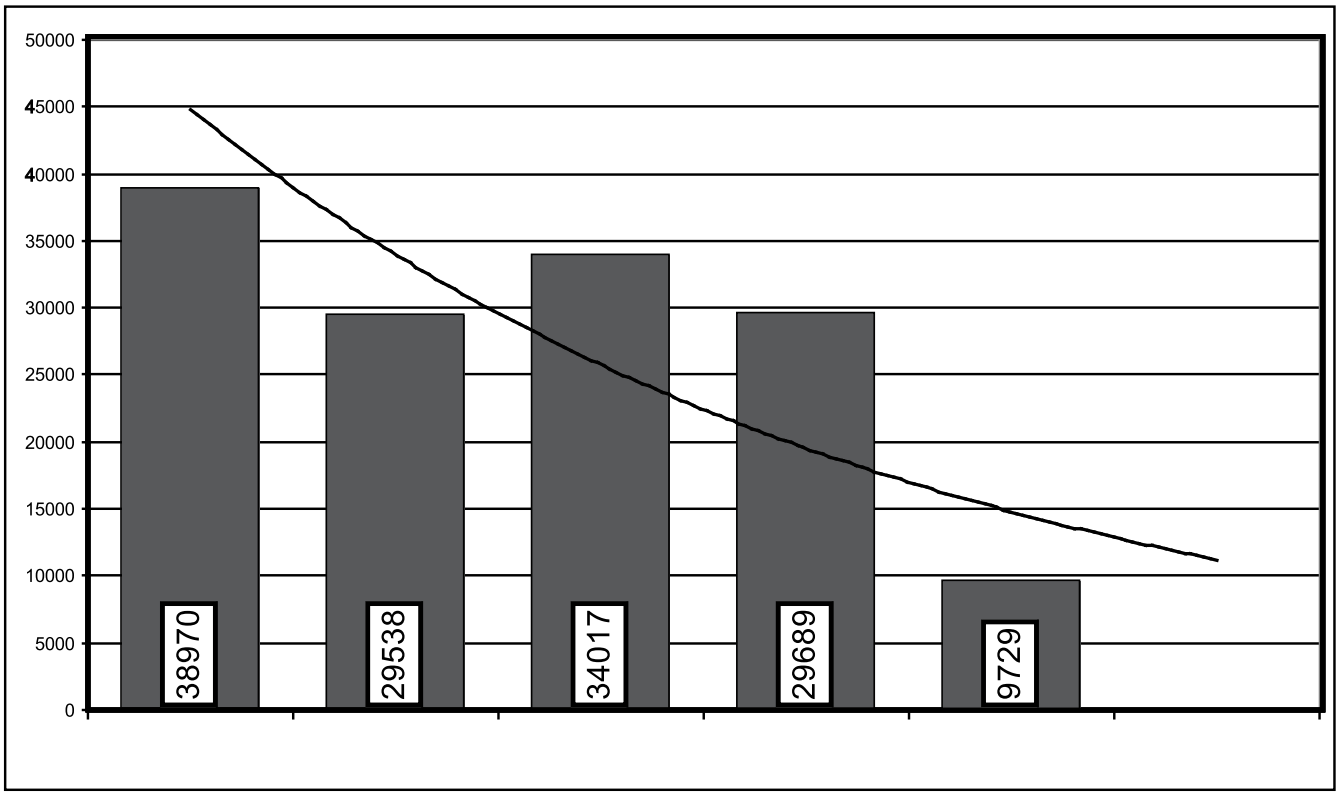


Рис. 2. Динамика токсиколого-гигиенических исследований за период 2008–2012 гг.

показателем выраженности местно раздражающего действия исследуемого вещества на сосуды ХАО [7]. Этот метод является альтернативой одного из самых болезненных тестов на лабораторных животных – теста Драйза [8].

В 2012 году доля альтернативных методов составила 53% от всех проведённых токсикологических исследований. В сравнении с 2011 годом отмечается увеличение количества альтернативных исследований на 40%. Среди альтернативных методов 68% это исследования интегральной токсичности с использованием спермы крупного рогатого скота; 30% – исследования интегральной токсичности с применением фотобактерий «Эколюм» и 2% – исследования раздражающего действия методом ультразвуковой допплерографии на сосудах хориоаллантоисной оболочки куриного эмбриона ex vivo.

Структура и динамика по годам токсикологических исследований представлена в табл.2.

В 2012 году в структуре продукции исследуемой альтернативными методами 52% пришлось на парфюмерно-косметическую продукцию, 22% – составили средства личной гигиены, медицинские изделия и товары народного потребления, 16% – товары бытовой химии и 10% – товары для детей.

Структура токсикологических исследований парфюмерно-косметической продукции с применением альтернативных методов исследования представлена на рисунке 1.

Отрицательные результаты составляли 3-4% (за 2010–2013 гг.), из них большая часть пришлась на изделия медицинского назначения (в частности латексные перчатки), товары бытовой химии и товары для детей (краски для рисования, пластилин).

Несмотря на то, что общее количество токсиколого-гигиенических исследований значительно снизилось в 2012 по сравнению с 2011 годом, объемы альтернативных исследований увеличиваются год от года. Снижение объемов исследований связано с тем, что большая часть парфюмерно-косметической продукции была исключена из перечня продукции, подлежащей обязательной Госрегистрации в соответствии с вступлением в июле 2012 года в действие ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».

Динамика токсиколого-гигиенических исследований, проведенных за 5 лет (2008–2012 гг.) представлена на рисунке 2.

Заключение. Таким образом, очевидно, что в настоящее время альтернативные методы исследования в токсикологии быстро разви-

ваются, увеличивается количество исследований с привлечением альтернативных моделей, внедряются новые альтернативные методы.

В последние годы альтернативные методы всё активнее используются при проведении санитарно-эпидемиологических экспертиз для оценки соответствия продукции предусмотренным законодательством требованиям для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей.

Перспективные направления работы в этой области деятельности:

• Дальнейшее развитие российских альтернативных методов с целью их последующей валидации на международном уровне.

• Накопление данных по исследованиям *in vitro*.

• Освоение, продвижение в России альтернативных методов определения показателей токсичности парфюмерно-косметической продукции, получивших валидацию в ЕС.

• Внедрение альтернативных методов исследования острой токсичности питьевых, пресных природных и сточных вод, водных вытяжек на моделях *Daphnia magna Straus* и *Chlorella vulgaris Beijer.*

• Обоснование выбора экспресс-методов при исследовании токсических свойств нано-материалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Саноцкий И.В.* Методы определения токсичности и опасности химических веществ// М. Медицина, 1970.-344с.

2. *Саноцкий И.В., Уланова И.П.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений// М.: Медицина, 1975. – 254с.

3. *Данилов В.С., Егоров Н.С. Бактериальная биолюминесценция.* М.:, Изд-во МГУ, 1985.

4. *Еськов А.П., Каюмов Р.И., Ротенберг Ю.С. Биотестирование с помощью суспензии сперматозоидов* // Гиг.труда и проф.заб. – 1989. – №8. – С. 55-57

5. *Мороз Л.Г.* Влияние малых концентраций некоторых химических веществ на время переживания сперматозоидов in vitro и их энергетический обмен// Автореферат к.б.н. Л., 1979 – с.23.

6. Способ оценки раздражающего действия и активности природных, синтетических субстанций и готовых препаратов на куриных эмбрионах методом ультразвуковой допплерографии// патент на изобретение №2383888, 2010г.

7. *Belyankina E.J., Rodina I.A., Shevchenko T.V., Tikhonov V.P.* «Application of ultrasonic dopplerografic metod on the model of chicken embryo vessels in ovo for standartization of natural substances»// The 12th International Congress «Phytopharm 2008», P. 20.

8. *Лукьянов А.С., Павлова Т.Н., Халепо А.Н.* Тест HET-CAM как альтернатива окулярному тесту Draize// 1й съезд токсикологов России 17-20.11.98 Тезисы докладов. М., 1998, с.292.

REFERENCES:

1. *Sanotskiy I.V.* Methods of determination of toxicity and danger of chemicals. Moscow: Meditsina; 1970: 344. (in Russian)

2. *Sanotskiy I.V., Ulanova I.P.* Criteria of harm in hygiene and toxicology at an assessment of danger of chemical compounds. Moscow: Meditsina; 1975: 254. (in Russian)

3. *Danilov V.S., Egorov N.S.* Bacterial bioluminescence. Moscow: Izd-vo MGU; 1985. (in Russian)

4. *Eskov A.P., Kayumov R.I., Rotenberg Yu.S.* Biotesting by means of suspension of spermatozoa. Gig.truda i prof.zab.1989; 8: 55-57.(in Russian)

5. *Moroz L.G.* Influence of small concentration of some chemicals for the period of experience of spermatozoa of in vitro and their power exchang . Can.biol. sci. diss. L.:1979 (in Russian)

6. Way of an assessment of an irritant action and activity of natural, synthetic substances and ready preparations on chicken embryos a method of an ultrasonic dopplerografiya: patent na izobretenie №2383888; 2010. (in Russian)

7. *Belyankina E.J., Rodina I.A., Shevchenko T.V., Tikhonov V.P.* Application of ultrasonic dopplerografic metod on the model of chicken embryo vessels in ovo for standartization of natural substances: The 12th International Congress «Phytopharm 2008», P. 20.

8. *Lukyanov A.S., Pavlova T.N., Khalepo A.N.* HET-CAM test as alternative to the okulyarny Draize test . 1y sezd toksikologov Rossii . Tezisy dokladov. Moscow: 1998, 292. (in Russian)

O. A. Guskova[1], N.V. Zavyalov[2], E L. Skvorcova[2], I.S. Sheynina[2]

Safety evaluation of chemical products using alternative methods

[1]State Budgetary Educational Institution (SBEI) of Additional Professional Training «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education» 123995, Moscow, Russian Federation
[2]FBHE «Sanitary and Epidemiological Center in Moscow»,129626 Moscow, Russian Federation

Alternative methods for use in investigations is still one of the key issues in assessment of products chemical safety. The use of different alternative methods is analyzed.

Key words: *alternative methods of investigations, initegral toxicity, toxicity sign.*

Материал поступил в редакцию 20.11.2013 г.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 628.394.6:57/59

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОРРОЗИИ «АЗОЛ 5030», «АЗОЛ 5031» И ДЕЭМУЛЬГАТОРА «АЗОЛ 6001» ДЛЯ ГИДРОБИОНТОВ

А.С. Федотов

Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии (ФГУП «ВНИРО»), 107140, г. Москва

Проведена оценка токсичности ингибиторов коррозии «Азол 5030», «Азол 5031» и деэмульгатора «Азол 6001» для гидробионтов: фитопланктонных организмов – *Scenedesmus quadricauda* (Turp) Breb; зоопланктонных организмов – *Daphnia magna* Straus и рыб, односуточных мальков – *Poecillia reticulate Peters*. Для оценки токсического эффекта тест-объектов использовали показатели медианных летальных концентраций ($ЭК_{50}$ и $ЛК_{50}$), характеризующие изменение параметров жизнедеятельности фитопланктонных организмов (изменение численности клеток, изменение флуоресценции хлорофилла клеток и др.) на 50% за определенное время ($ЭК_{50}$/72ч) и изменение выживаемости (гибель) зоопланктонных организмов и рыб на 50% за определенное время ($ЛК_{50}$/96ч). По результатам оценки токсичности установлено: ингибитор коррозии «Азол 5030» характеризуется как малотоксичный (2-я группа); ингибитор коррозии «Азол 5031» – среднетоксичный (3-я группа) и деэмульгатор «Азол 6001» – очень слаботоксичный (1-я группа).

Ключевые слова: *препараты, фитопланктон, зоопланктон, рыба, токсичность.*

Введение. В настоящее время проводятся крупномасштабные разработки нефти и газа на шельфе морей России, особенно в районе северных и дальневосточных морей, а также на Северном Каспии. В связи с этим необходимо знать, что как токсичность применяемых буровых растворов и их компонентов, так и токсичность препаратов, используемых на платформах для различных технологических целей, может нанести ущерб водным биоресурсам, поскольку существует реальная возможность попадания их в водоемы рыбохозяйственного значения. Поэтому необходима оценка токсичности применяемых химических препаратов на водоемах путем определения медианных летальных концентраций ($ЛК_{50}$), для сохранения водной экосистемы.

Задачей данной работы служила оценка токсичности ингибиторов коррозии «Азол 5030», «Азол 5031» и деэмульгатора «Азол 6001» для стандартных пресноводных тест-объектов:

– фитопланктонных организмов – *Scenedesmus quadricauda* (Turp) Breb;

– зоопланктонных организмов – *Daphnia magna* Straus;

– рыб, односуточных организмов (мальков) – *Poecillia reticulate Peters.*

Материалы и методы исследования. Ингибиторы коррозии «Азол 5030» и «Азол 5031» предназначены для защиты от внутренней коррозии напорных и выкидных трубопроводов, транспортирующих обводненные газожидкостные и нефтяные среды, содержащие сероводород и угле-

Федотов Анатолий Сергеевич (Fedotov Anatoly Sergeevich), кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-токсикологических исследований ФГУП «ВНИРО», г. Москва, anat-1954@mail.ru

кислый газ. Деэмульгатор «Азол 6001» является нефтерастворимым продуктом и предназначен для разрушения водно-нефтяных эмульсий (путем процессов обезвоживания и обессоливания нефтяных эмульсий [2, 3, 4].

Исследование токсичности препаратов проводили в соответствии с «Руководством по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов» (утверждено МПР России, 27 апреля 2001 г.) [7]. Руководство включено в программу аккредитации лаборатории.

Опыты проводили на стандартных пресноводных фитопланктонных тест-объектах*: Scenedesmus quadricauda* (Turh.) Breb – зеленые одноклеточные водоросли. В опыт брали культуру в экспоненциальной фазе роста. В опытах использовали колбы объемом 100 см^3 (рабочий объем 30 мл). Повторность в опыте и контроле трехкратная. Начальная плотность клеток в эксперименте 20000 тыс. кл./мл. Длительность эксперимента – 3 суток (72 ч), освещение – 3000 лк, температура – 20±2 °С, 12-часовой световой режим в климатостате.

Пригодность культуры одноклеточных водорослей для биотестирования определяли по величине $ЭК_{50}$ (48 ч) стандартного вещества $K_2Cr_2O_7$ для S.*quadricauda*. Полученное значение $ЭК_{50}$ $K_2Cr_2O_7$ – 1,8 мг/л – укладывается в диапазон реагирования для данного вида водорослей (1,3–2,5 мг/л).

На фитопланктонных организмах в течение трех суток исследовали изменение флуоресценции клеток водорослей при различных концентрациях препаратов. Определяли полуэффективную концентрацию ($ЭК_{50}$/72 ч) трех препаратов. Полуэффективная концентрация ($ЭК_{50}$) вещества вызывает изменение параметров жизнедеятельности фитопланктонных организмов (изменение численности клеток, изменение флуоресценции хлорофилла клеток и др.) на 50% за определенное время. Показатели жизнедеятельности микроводорослей оценивали экспресс-методом по изменению флуоресценции клеток водорослей на приборе «Флюорат 02-3М». Определение изменения численности клеток проводили в камере Горяева под микроскопом. Численность живых клеток водорослей коррелировала с показаниями флуоресценции водорослей. В эксперименте замеры флуоресценции клеток проводили ежедневно.

Опыты с зоопланктонными организмами проводили на стандартном пресноводном тест-объекте: ветвистоусых ракообразных – *Daphnia magna* Straus. В опыт брали односуточных рачков, длительность эксперимента – 2 и 4 суток (48 и 96 ч). В остром эксперименте рачков не кормили.

Реакция на стандартное вещество: $ЛК_{50}$ $K_2Cr_2O_7$ за 24 ч составила 1,4 мг/л, что укладывается в диапазон реагирования дафний (0,9–2,0 мг/л).

Определяли полулетальные концентрации ($ЛК_{50}$/48 и 96 ч) трех препаратов. Полулетальные концентрации ($ЛК_{50}$) вызывают изменение выживаемости зоопланктонных организмов (гибель) на 50% за 48 и 96 ч.

$ЛК_{50}$/48 ч для зоопланктона рассчитывается, учитывая требования Федерального закона от 21.06.1997 г. 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» (с изменениями от 07.08.2000 г., 10.01.2003 г.).

Poecillia reticulate Peters – гуппи, широко распространенная аквариумная живородящая рыбка. В природе встречается как в пресной, так и в соленой воде, используются в экспериментах по оценке токсичности различных пресноводных и морских образцов проб, а также при определении предельно-допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ для водных объектов рыбохозяйственного значения (пресноводных и морских). В опыте использовали высокочувствительных односуточных мальков данных рыб. Исследование препаратов проводили в аквариальной, с использованием рассеянного света и естественного светового периода. Длительность биотестирования водной вытяжки составляла 4 суток (96 ч). Во время биотестирования рыб не кормили. Температура анализируемой пробы 20–22 °С, концентрация растворенного кислорода 8,6 мг/дм^3. Соотношение воды и ихтиомассы составляло менее 1,5 г/л, на каждую концентрацию приходилось по 10 экземпляров рыбок в опытах и контроле.

Физиологическую активность рыб проверяли по стандартному веществу – калию двухромовокислому. $ЛК_{50}$ $K_2Cr_2O_7$ за 24 ч составила 127,0 мг/дм^3 (что укладывается в диапазон требуемых концентраций 106–175 мг/дм^3).

Определяли полулетальные концентрации ($ЛК_{50}$/96 ч) трех препаратов. Полулетальные концентрации ($ЛК_{50}$) вызывают изменение выживаемости односуточных мальков рыб (гибель) на 50% за 96 ч.

Опыты на фито-, зоопланктонных организмах и рыбах проведены в 3-кратной повторности. Каждому опыту соответствовал контроль. Все исследования проводили на фоне контроля (без внесения препаратов) в аналогичных условиях. По окончании опытов графическим методом по Литчфилду и Уилкоксону (цит. по М.Л. Беленькому, 1963) [1] и методом пробит-анализа по В.Б. Прозоровскому [6] рассчитывали параметры токсичности: $ЭК_{50}$ и $ЛК_{50}$. По величинам полулетальных концентраций ($ЭК_{50}$ и $ЛК_{50}$) за определенный промежуток времени проводили оценку степени токсичности препаратов к каждому тест-объекту согласно классификации Л.А. Лесникова и К.К. Врочинского [5]

Результаты и обсуждение. Представленные в таблице 1 данные показывают, что ингибитор

Таблица 1

Показатели жизнедеятельности фитопланктона *S. quadricauda* (изменение флуоресценции хлорофилла клеток) при различных концентрациях препаратов

Концентрация, мг/л	Сутки опыта		
	1	2	3
	Ингибитор коррозии «Азол 5030»		
Контроль	0,20	0,60	0,83
10,0	0,20	0,60	0,83
50,0	0,20	0,59	0,82
100,0	0,19	0,54	**0,72**
250,0	**0,17**	**0,33**	**0,38**
500,0	**0,15**	**0,21**	**0,23**
1000,0	**0,14**	**0,17**	**0,16**
% от контроля			
Контроль	100	100	100
10,0	100	100	100
50,0	100	98	99
100,0	100	90	**86**
250,0	**85**	**55**	**46**
500,0	**75**	**35**	**28**
1000,0	**70**	**28**	**19**
Ингибитор коррозии «Азол 5031»			
Контроль	0,21	0,40	0,73
2,5	0,21	0,40	0,73
5,0	0,21	0,38	0,66
10,0	0,19	**0,34**	**0,61**
25,0	**0,17**	**0,28**	**0,47**
50,0	**0,15**	**0,26**	**0,37**
100,0	**0,13**	**0,22**	**0,31**
500,0	**0,12**	**0,20**	**0,22**
1000,0	**0,08**	**0,11**	**0,10**
% от контроля			
Контроль	100	100	100
2,5	100	100	100
5,0	100	94	90
10,0	90	**86**	**83**
25,0	**83**	**71**	**64**
50,0	**72**	**65**	**51**
100,0	**64**	**55**	**43**
500,0	**57**	**51**	**30**
1000,0	**38**	**28**	**14**
Деэмульгатор «Азол 6001»			
Контроль	0,25	0,49	0,90
100,0	0,25	0,49	0,90
250,0	0,25	0,49	0,90
500,0	0,25	0,49	0,93
1000,0	0,25	0,51	0,97
2500,0	0,25	0,53	0,99
% от контроля			
Контроль	100	100	100
100,0	100	100	100
250,0	100	100	100
500,0	100	101	103
1000,0	100	105	108
2500,0	100	108	110

Таблица 2

Динамика выживаемости Daphnia magna в различных концентрациях препаратов

Концентрация мг/л	Сутки опыта			
	1	2	3	4
	Ингибитор коррозии «Азол 5030»			
Контроль	10	10	10	10
10,0	10	10	10	10
50,0	10	10	10	10
100,0	10	10	10	9
500,0	10	6	5	2
1000,0	0	0	0	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
10,0	100	100	100	100
50,0	100	100	100	100
100,0	100	100	100	90
500,0	100	60	50	20
1000,0	-	-	-	-
Ингибитор коррозии «Азол 5031»				
Контроль	10	10	10	10
2,5	10	10	10	10
5,0	10	10	10	10
10,0	10	10	8	8
25,0	9	7	5	5
50,0	3	0	0	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
2,5	100	100	100	100
5,0	100	100	100	100
10,0	100	100	80	80
25,0	90	70	50	50
50,0	30	0	0	0
деэмульгатор «Азол 6001»				
Контроль	10	10	10	10
100,0	10	10	10	10
500,0	10	10	10	8
1000,0	10	10	9	5
2500,0	10	7	7	4
5000,0	8	1	0	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
100,0	100	100	100	100
500,0	100	100	100	80
1000,0	100	100	90	50
2500,0	100	70	70	40
5000,0	80,0	10	0	0

коррозии «Азол 5030» в концентрации 10,0 мг/л в течение 3 суток не влияет на жизнедеятельность фитопланктона и ее показатели жизнедеятельности находились на уровне контроля. В концентрации 50,0 мг/л отмечено подавление уровня флуоресценции на 2 и 1% на вторые и третьи сутки опыта, соответственно. Концентрации препарата 100,0; 250,0; 500,0 и 1000,0 мг/л значительно снижают флуоресценцию фитопланктона и на 3-и сутки опыта в этих концентрациях флуоресценция снижена на 14; 54; 72 и 81%, соответственно.

Расчетная полуэффективная концентрация ($ЭК_{50}$/72 ч) ингибитора коррозии «Азол 5030» для планктонных водорослей составила 316,2 мг/л.

Ингибитор коррозии «Азол 5031» в концентрации 2,5 мг/л в течение 3 суток не влияет на жизне-

деятельность фитопланктона и ее показатели находились на уровне контроля. В концентрации 5,0 мг/л отмечено подавление уровня флуоресценции на 6 и 10% на вторые и третьи сутки опыта, соответственно. Концентрации препарата 10,0–1000,0 мг/л значительно угнетают флуоресценцию фитопланктона и на 3-и сутки в этих концентрациях флуоресценция снижена на 17–86%, соответственно.

Расчетная полуэффективная концентрация ($ЭК_{50}$/72 ч) ингибитора коррозии «Азол 5031» для планктонных водорослей составила 50,0 мг/л.

Деэмульгатор «Азол 6001» в течение 4 суток в концентрациях 100,0 и 250,0 мг/л не влияет на жизнедеятельность фитопланктона. Показатели жизнедеятельности отмечены на уровне контроля. В концентрациях 500,0; 1000,0 и 2500,0 мг/л отмечена стимуляция уровня флуоресценции на 2-е и

Таблица 3

Динамика выживаемости (%) Poecillia reticulate Peters в различных концентрациях препаратов

Концентрация, мг/л	Сутки опыта			
	1-е	2-е	3-е	4-е
	Ингибитор коррозии «Азол 5030»			
Контроль	30	30	30	30
20,0	30	30	30	30
40,0	30	30	30	30
60,0	30	26	21	17
80,0	23	17	10	6
100,0	11	8	0	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
20,0	100	100	100	100
40,0	100	100	100	100
60,0	100	86,7	70,0	56,7
80,0	76,7	56,7	33,3	20,0
100,0	36,7	26,7	0	0
Ингибитор коррозии «Азол 5031»				
Контроль	30	30	30	30
20,0	30	30	30	30
30,0	30	29	27	24
40,0	28	26	22	15
50,0	25	19	13	6
60,0	9	3	0	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
20,0	100	100	100	100
30,0	100	96,7	90,0	80,0
40,0	93,3	86,7	73,3	50,0
50,0	83,3	63,3	43,3	20,0
60,0	30,0	10,0	0	0
Деэмульгатор «Азол 6001»				
Контроль	30	30	30	30
50,0	30	30	30	30
100,0	30	30	30	30
500,0	30	30	28	22
1000,0	30	27	20	13
2500,0	25	16	8	0
% от контроля				
Контроль	100	100	100	100
50,0	100	100	100	100
100,0	100	100	100	100
500,0	100	100	93,3	73,3
1000,0	100	90,0	66,7	43,3
2500,0	83,3	53,3	26,7	0

3-и сутки опыта, составляющая от 1 до 10%. Концентрации, вызывающие как токсический, так и эвтрофирующий эффект, определяются как действующие («Методические указания…», Росрыболовство, приказ №695 от 04.08.2009 г.).

Расчетная полуэффективная концентрация ($ЭК_{50}$/72 ч) деэмульгатора «Азол 6001» для планктонных водорослей > 2500,0 мг/л.

Из представленных в таблице 2 данных видно, что в концентрациях ингибитора коррозии «Азол 5030» 10,0 и 50,0 мг/л не отмечено гибели рачков на протяжении всего опыта. В концентрации 100,0 мг/л на 4-е сутки опыта гибель составила 10%. Гибель дафний отмечается в концентрации 500,0 мг/л на 2-е и 4-е сутки опыта и составляет, соответственно, 40 и 80%. Концентрация 1000,0 мг/л на 1-е сутки вызывает полную (100%) гибель дафний.

Расчетные полулетальные концентрации ингибитора коррозии «Азол 5030» для дафний за 2 и 4 суток эксперимента составили 524,8 мг/л и 251,2 мг/л соответственно.

Не отмечено гибели рачков в концентрациях ингибитора коррозии «Азол 5031» 2,5 и 5,0 мг/л в течение 4 суток. Гибель дафний отмечается в концентрациях 10,0; 25,0 и 50,0 мг/л на 3–4-е, 2-4 и 1-е сутки опыта и составляет, соответственно, 20; 50 и 70%. В концентрации препарата 50,0 мг/л на 2-е сутки опыта гибель рачков составляет 100%.

Расчетные полулетальные концентрации ингибитора коррозии «Азол 5031» на 2-е и 4-е сутки эксперимента составили 31,6 и 25,0 мг/л, соответственно.

В концентрации деэмульгатора «Азол 6001» 100,0 мг/л не отмечено гибели рачков в течение 4 суток. Гибель дафний отмечается в концентрациях 500,0; 1000,0 и 2500,0 мг/л на 4, 3–4-е и 2–4-е сутки опыта и составляет, соответственно, 20; 10–50 и 30–60,0%. Концентрация 5000,0 мг/л абсолютно смертельны для рачков и вызывают полную (100%) гибель на 3-и сутки опыта.

Расчетные полулетальные концентрации деэмульгатора «Азол 6001» на 2-е и 4-е сутки эксперимента составили 3162,0 и 1000,0 мг/л, соответственно.

Представленные в таблице 3 данные показывают, что на 3-и сутки опыта в концентрации ингибитора коррозии «Азол 5030» 100,0 мг/л наблюдается 100%-ная гибель мальков гуппи. В концентрациях препарата 60,0 и 80,0 мг/л гибель односуточных организмов по сравнению с контролем отмечается на протяжении всего опыта и составляет от 13,3 до 80%. В концентрациях препарата 20,0 и 40,0 мг/л гибели односуточных мальков не отмечено на протяжении всей экспозиции опыта.

Расчетная полулетальная концентрация ($ЛК_{50}$/96 ч) ингибитора коррозии «Азол 5030» для односуточных мальков гуппи составила 62,9 мг/л.

В концентрации ингибитора коррозии «Азол 5031» 60,0 мг/л на 3-и сутки опыта происходит 100%-ная гибель мальков гуппи. В концентрациях препарата 30,0-–50,0 мг/л на протяжении всего опыта отмечается гибель мальков рыб от 20,0 до 80% по сравнению с контролем. В концентрации препарата 20,0 мг/л гибели односуточных мальков не отмечено на протяжении всей экспозиции опыта.

Расчетная полулетальная концентрация ($ЛК_{50}$/96 ч) ингибитора коррозии «Азол 5031» для односуточных мальков гуппи составила 40,0 мг/л.

Полная (100%) гибель односуточных мальков гуппи на 4-е сутки опыта происходит в концентрации деэмульгатора «Азол 6001» 2500,0 мг/л. В концентрациях препарата 500,0 и 1000,0 мг/л на 4-е сутки опыта отмечена гибель мальков, составляющая соответственно 26,7 и 56,7% по сравнению с контролем. В концентрациях препарата 50,0 и 100,0 мг/л гибели односуточных мальков не отмечено на протяжении всей экспозиции опыта.

Таблица 4

Обобщенные данные результатов исследования токсичности препаратов для гидробионтов

Препарат	Фитопланктон ($ЭК_{50}$/72ч), мг/л	Зоопланктон $ЛК_{50}$/ 96ч; 24ч, мг/л	Рыба (односуточные гуппи), $ЛК_{50}$/96ч, мг/л	Слабое звено
Ингибитор коррозии «Азол 5030»	316,2	524,8/251,2	62,9	Мальки рыб (62,9 мг/л)
Ингибитор коррозии «Азол 5031»	50,0	31,6/25,0	40,0	Зоопланктон (31,6/25,0 мг/л)
Деэмульгатор «Азол 6001»	>2500,0	3162,0/1000,0	881,8	Мальки рыб (881,8 мг/л)

*Числитель – $ЛК_{50}$/24 ч, знаменатель – $ЛК_{50}$/96 ч.

Расчетная полулетальная концентрация ($ЛК_{50}$/96 ч) деэмульгатора «Азол 6001» для односуточных мальков гуппи равна 881,8 мг/л.

Из представленных в таблице 4 обобщенных данных по оценке полуэффективной концентрации для фитопланктона и полулетальных концентраций для зоопланктона и рыб (соответственно $ЭК_{50}$ и $ЛК_{50}$) видно, что для ингибитора коррозии «Азол 5030» наиболее слабым тест-организмом из трех исследованных (фито-, зоопланктон, рыбы) являются мальки рыб, для которых получена наименьшая полулетальная концентрация 62,9 мг/л. Для ингибитора корозии «Азол 5031» такой концентрацией является 25,0 мг/л (зоопланктон), для деэмульгатора «Азол 6001» – концентрация 881,8 мг/л (мальки рыб).

Дополнительно для зоопланктона рассчитаны $ЛК_{50}$/24 ч (учитывая требования Федерального закона от 21.06.1997г 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов (с изменениями от 07.08.2000 г., 10.01.2003 г.).

Выводы. Согласно классификации Л.А. Лесникова и К.К. Врочинского [3] по степени острой токсичности для водных организмов:

– ингибитор коррозии «Азол 5030» оценивается как малотоксичный – 2-я группа ($ЛК_{50}$ от 50,0 до 500,0 мг/л) для водных организмов ($ЛК_{50}$ для рыб 62,9 мг/л);

– ингибитор коррозии «Азол 5031» оценивается как среднетоксичный – 3-я группа ($ЛК_{50}$ от 1,0 до 50,0 мг/л) для водных организмов ($ЛК_{50}$ для зоопланктона 25,0 мг/л);

– деэмульгатор «Азол-6001» оценивается как очень слаботоксичный – 1-я группа ($ЛК_{50}$ более 500,0 мг/л) для водных организмов ($ЛК_{50}$ для рыб 881,8 мг/л).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / Изд. АН Латвийской ССР. – Рига, 1959, 1963. –110 с.

2. Деэмульгатор Азол 6001/ Технические условия // ТУ 2458-092-00205423-2010 от 08 июля 2010 г., ОАО «Котласский химический завод», г. Коряжма Архангельской области. – 12 с.

3. Ингибитор коррозии Азол 5030/ Технические условия // ТУ 2458-085-00205423-2009 от 04 февраля 2010 г., ОАО «Котласский химический завод», г. Коряжма Архангельской области. – 12 с.

4. Ингибитор коррозии Азол 5031 / Технические условия // ТУ 2458-089-00205423-2010 от 12 апреля 2010 г., ОАО «Котласский химический завод», г. Коряжма Архангельской области. – 12 с.

5. Методические указания по рыбохозяйственной оценке пестицидов. ГосНИОРХ., Л., 1973.

6. *Прозоровский В.Б.* Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. – М., 1962. – С. 68–79.

7. Руководство по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов. Утв. МПР России 27 апреля 2001 г. М.: Изд. РЭФИ, НИА-Природа, 2002.

REFERENCES:

1. *Belenky M.L.* Elements of quantitative assessment of pharmacological effect/ publishing AN Latviskoi SSR. –Riga, 1959, 1963. – 110p.

2. Demulsifier Azol 6001 Specifications ТУ 2458-092-00205423-2010 , 08 July 2010, Joint Stock Company «Kotlas Chemical Plant», Koryazhma, Arkhangelsk Region, Russia – 12p.

3. Corrosion inhibitor Azol 5030 Specifications ТУ 2458-085-00205423-2009, 04 February 2010, Joint Stock Company «Kotlas Chemical Plant», Koryazhma, Arkhangelsk Region, Russia.-12p.

4. Corrosion inhibitor Azol 5031 Specifications ТУ 2458-089-00205423-2009, 12 April 2010, Joint Stock Company «Kotlas Chemical Plant» Koryazhma, Arkhangelsk Region, Russia - 12 c.

5. Guidelines for fisheries assessment of pesticides. GosNIORH, -L, 1973.

6. *Prozorovsky V.B.* Using the least squares method for probit analysis of mortality curves/ Pharmacology and toxicology. –M., 1962. – P. 68-79.

7. Guidance on the determination method of toxicity biotesting water, bottom sediments, pollutants and drilling muds/ approved by the Russian Ministry 27.04.2001. RAFI, NIA of Natural Resources. –M, 2002.

A.S.Fedotov

Toxicity assessment of corrosion inhibitors «Azol 5030», «Azol 5031», and demulsifier «Azol 6001» for hydrobionts

-FSUE «All-Russian Institute of Fisheries and Oceonography«, 107140, Moscow, Russian Federation

Toxicity of corrosion inhibitors «Azol 5030», «Azol 5031» and demulsifier «Azol 6001» was assessed for hydrobionts: phytoplanktonic organisms –Scenedesmus quadricauda (Turp) Breb; zooplanktonic organisms Daphnia magna Straus and fishes, one-day old fishes (baby fishes)-Poecillia reticulate Peters. To assess toxic effects of test-objects, , were used indicators of median lethal concentrations (EC50 and LC50) characterizing changes in living parameters of phytoplanktonic organisms by 50% for a determined period of time- (EC50 /72h) and changes by 50% in survival(death) of zooplanktonic organisms for a certain period of time (LC50 /96h). Based on the assessment results, it was found out that the corrosion inhibitor and fishes «Azol 5030» is a low toxic substance (group 2), «Azol 5031» is moderately toxic (group 3) and demulsifier «Azol 6001»(group 1) is very slightly toxic.

Key words: *preparations, phytoplankton, zooplankton, fish, toxicity*

Материал поступил в редакцию 02.07.2013 г.

УДК 615.9

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ БУРОВЫХ ШЛАМОВ

Л.П. Капелькина [1], М.В. Чугунова [1], Т.В. Бардина [1], Л.А. Малышкина [2], А.О. Герасимов [1]

[1] Научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН, 197110, г. Санкт-Петербург
[2] ОАО «Сургутнефтегаз», 628415, г. Сургут

При освоении нефтяных месторождений в процессе бурения скважин образуется большое количество отходов – буровых шламов, состоящих из выбуренной породы, химических реагентов, отработанных буровых растворов. Вопрос о токсичности или безопасности буровых шламов до сих пор является дискуссионным. Для экотоксикологической оценки буровых шламов проведены комплексные химико-аналитические и экспериментальные биологические исследования. Биологический контроль осуществлялся методами субстратного и элюатного биотестирования. В качестве тест-организмов использовались гидробионты, высшие растения, микроорганизмы и млекопитающие. Оценка буровых шламов проводилась в соответствии с утвержденными нормативными документами. По результатам проведенных исследований было установлено, что большинство изученных шламов не обладало токсичностью и, следовательно, не представляло угрозы для окружающей среды. Иными словами, буровые шламы были экологически безопасны.

***Ключевые слова**: буровые шламы, биотестирование, экотоксикологическая оценка, тест-организмы, класс опасности.*

Введение. При освоении нефтяных месторождений в процессе бурения скважин образуется большое количество отходов – буровых шламов (БШ), состоящих из выбуренной породы, химических реагентов, отработанных буровых растворов. Вопрос о токсичности или безопасности буровых шламов до сих пор является дискуссионным. В 60-80-х годах господствовало мнение об их высокой токсичности. Однако в последующие годы в научной литературе стали появляться сведения об отсутствии или низком отрицательном воздействии отходов бурения на окружающую среду, а также о положительном влиянии низких концентраций БШ на урожайность и физиологическое состояние растений [1, 2]. Кроме того, высказываются мнения о целесообразности использования БШ для рекультивации нарушенных земель в районах добычи нефти и на газовых месторождениях Севера [3, 4, 5].

Традиционно для экотоксикологической оценки БШ используют методы химического анализа. Однако, основываясь только на них, установить вредность шламов для окружающей среды, практически невозможно. Биотестирование является методом, позволяющим оценить интегральную токсичность БШ.

При оценке БШ биологическими методами обычно тестируют водную вытяжку (элюатный метод), а в качестве тест-организмов используют различные гидробионты [6, 7, 8]. В виду того, что ни один вид не является универсальным индикатором, необходимо проводить биотестирование с использованием нескольких тест-организмов разного уровня организации: гидробионты, высшие растения, микроорганизмы, млекопитающие [9, 10, 11].

Для адекватной оценки многокомпонентных плотных субстратов (почв, грунтов, отходов) кроме элюатных методов нужно использовать субстратное биотестирование, обеспечивающее непосредственный контакт тест-организма с исследуемым образцом и таким образом позволя-

Капелькина Людмила Павловна (Kapelkina Ludmila Pavlovna), доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории методов реабилитации техногенных ландшафтов НИЦЭБ РАН, kapelkina@mail.ru
Чугунова Марина Валентиновна (Chugunova Marina Valentinovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории методов реабилитации техногенных ландшафтов НИЦЭБ РАН, kapelkina@mail.ru
Бардина Тамара Викторовна (Bardina Tamara Viktorovna), кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории методов реабилитации техногенных ландшафтов НИЦЭБ РАН, kapelkina@mail.ru
Малышкина Любовь Альфредовна (Malyshkina Lubov' Alfredovna), кандидат технических наук, начальник управления экологической безопасности природопользования ОАО Сургутнефтегаз, kapelkina@mail.ru
Герасимов Александр Олегович (Gerasimov Alexander Olegovich), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории методов реабилитации техногенных ландшафтов НИЦЭБ РАН, kapelkina@mail.ru

ющее установить уровень воздействия загрязняющих веществ, содержащихся в твердой фазе.

Наиболее важным показателем качества почв, грунтов и твердых отходов служит состояние произрастающих на них растений. Также значимым индикатором является микрофлора: микроорганизмы чутко реагируют на изменение биологического состояния различных твердых сред и являются оптимальными тест-культурами для их субстратного биотестирования [12]. Установлено, что в самих буровых и нефтяных шламах может содержаться значительное количество жизнеспособной микрофлоры [13, 14]. Это позволяет использовать в качестве тест-культуры для диагностики БШ комплекс микроорганизмов, содержащихся непосредственно в шламах.

Целью наших исследований являлось определение класса опасности БШ на основе проведения их комплексной оценки.

Материалы и методы исследования. Объектами изучения служили 9 средневзвешенных проб буровых шламов. Для определения класса опасности БШ были проведены комплексные химико-аналитические и экспериментальные биологические исследования.

Химическая характеристика БШ (pH, содержание общего органического углерода, электропроводность и др.) определялась общепринятыми в почвоведении методами [15].

Элементный состав буровых шламов был установлен методом рентгенофлуоресцентного анализа по ГОСТ 28033-89 на спектрометре рентгеновском сканирующем кристалл-дифракционном «Спектроскан» и спектрометре модели «MagiX». Определение валового содержания нефтепродуктов в почвах проводили методом инфракрасной спектрометрии (РД-52.18.575-96).

Сложный компонентный состав БШ обусловил необходимость для их экологической оценки помимо химических исследований проведения серии биологических (элюатных и субстратных) тестов. Был составлен и апробирован комплекс тест-организмов, состоящий из микроорганизмов, высших растений (овес, пшеница мягкая), представителей гидробионтов (дафнии, аквариумные рыбки), а также млекопитающих (крысы).

Оценка буровых шламов проводилась в соответствии с нормативными документами: СП 2.1.7.1386-03, утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ 16.06.2003 [16], а также «Критериями отнесения опасных отходов к классу опасности для окружающей природной среды», утвержденными Приказом МПР России №511 от 15.06.2001 г. Общее заключение о классе опасности исследованных шламов делалось по наиболее чувствительной тест-системе.

Субстратные микробные биотесты проводили согласно методике, разработанной в НИЦЭБ РАН специально для буровых шламов [17, 18]. В качестве тест-культуры использовали комплекс микроорганизмов, содержащийся непосредственно в исследованном шламе. Уровень токсичности определяли по изменению биологической активности образцов шлама по сравнению с контролем. Критерием определения класса опасности служили статистически значимые различия между максимальным суточным уровнем дыхания микрофлоры шлама и контрольного субстрата после добавления глюкозы.

Для оценки водной вытяжки из БШ была использована методика токсикологического анализа, включенная в Федеральный реестр, где в качестве тест-организмов применяются представители гидробионтов рачки *Daphnia magna Straus* [19], а также проведено биотестирование на икре и личинках аквариумных рыбок *Brachidanio rerio* [20].

В экспериментах по определению влияния БШ на гидробионты устанавливали кратность разведения водной вытяжки, не вызывающую токсического эффекта. При проведении экспериментов на рыбках *Br. rerio* критерием токсичности являлась выживаемость икры и личинок в водной вытяжке БШ за 96 часов воздействия вытяжки на них. Критерием острой токсичности вытяжки на дафниях (А) является гибель 50% и более дафний в тестируемых пробах по сравнению с контролем (культивационная вода) за период времени до 96 часов. По результатам проведенного тестирования и кратности разведения водной вытяжки определяли класс опасности БШ.

Субстратное фитотестирование в пробах БШ проводили методом, разработанным в НИЦЭБ РАН [17]. Тест-культурой служили семена пшеницы мягкой (*Triticum aestivum*). Класс опасности устанавливали на основании определения показателей снижения всхожести семян (N_1) и угнетения роста корней (N_2) в процентах по сравнению с контрольной пробой.

Контролем при биотестировании для глинистых БШ служили образцы нетоксичной природной глины. Контролем для супесчаного шлама служил чистый кварцевый песок.

Изучение острой и хронической токсичности БШ для теплокровных животных проводилось совместно с Научно-исследовательским испытательным институтом военной медицины. Был применен широкий комплекс токсикологических, морфологических и биохимических методик лабораторного и инструментального исследования. Острую и хроническую токсичность БШ исследовали в опытах с белыми крысами. Острый токсический эффект БШ изучали при их внутрижелудочном введении в возрастаю-

щих дозах (5-13 г/кг). У экспериментальных животных в хроническом эксперименте оценивали общее состояние, массу тела, кормо- и водопотребление, показатели общего анализа мочи, биохимического анализа крови, дезинтоксикационную функцию печени, состояния сердечно-сосудистой и дыхательных систем, условно-рефлекторной деятельности, структуру внутренних органов.

Результаты и обсуждение. В результате химических анализов было установлено, что практически все исследованные пробы шламов характеризовались глинистым гранулометрическим составом и щелочной реакцией среды (табл. 1).

Практически все пробы БШ были незасоленными. Исключением оказался БШ-5, который характеризовался супесчаным гранулометрическим составом и значительным засолением.

Сравнение элементного химического состава БШ проводилось с разработанными и утвержденными значениями ПДК и ОДК валовых и подвижных форм мышьяка и тяжелых металлов в почвах. Отдельные пробы БШ характеризовались повышенным содержанием некоторых показателей (табл. 2).

Определение подвижных тяжелых металлов в пробах шламов (ацетатно-аммонийный буферный раствор) с повышенным содержанием вало-

Таблица 1

Общая химическая характеристика буровых шламов

№ пробы	pH водн	$C_{орг}$, %	$CaCO_3$, %	Электропроводность, mS	Сухой остаток, %
БШ-1	8,53	2,01	-	0,45	0,16
БШ-2	8,65	0,76	-	0,85	0,22
БШ-3	8,70	1,01	-	0,41	0,12
БШ-4	8,67	1,40	-	0,79	0,17
БШ-5	9,96	1,95	-	12,08	3,10
БШ-6	9,70	0,64	18,01	0,71	0,22
БШ-7	8,54	2,08	-	0,77	0,18
БШ-8	8,54	1,25	-	0,70	0,12
БШ-9	8,98	8,58	-	0,86	0,12

Таблица 2

Содержание нормируемых элементов в буровых шламах, мг/кг (валовые формы)

№№	As	Hg	Pb	Cu	Zn	Ni	Cd	Mn	Co	Cr
БШ-1	5	0,05	94	129	171	122	1,2	345	3	116
БШ-2	5	0,06	104	131	157	124	1,1	356	3	133
БШ-3	6	0,06	101	131	165	111	1,1	449	2	142
БШ-4	6	0,06	107	123	165	122	1,0	389	2	96
БШ-5	7	0,06	103	172	471	101	2,8	174	1	64
БШ-6	28	0,19	99	123	169	126	2,0	886	5,5	86
БШ-7	7	0,05	95	133	159	118	1,2	448	2	118
БШ-8	8	0,04	95	127	150	109	1,1	501	2	106
БШ-9	19	0,09	117	167	361	199	2,6	196	4	117
ПДК (ОДК)*	(10)	2,1	130 (130)	(132)	(220)	(80)	(2)	1500	5	

Примечание. Без скобок указаны ПДК, в скобках – ОДК для глинистых и суглинистых (близких к нейтральным и нейтральных, pH_{KCl} > 5,5) почв.

Таблица 3

Изменение биологической активности БШ по сравнению с контролем (N, %)

Проба	CO_2	S	t_{st}	N, %
Контроль I (глина)	33,4	1,4		
Контроль II (песок)	16,4	1,0		
БШ-1	51,4	1,1	10,1	+53,9
БШ-2	66,7	0,7	21,2	+99,7
БШ-3	53,3	3,0	6,0	+59,6
БШ-4	57,3	1,0	13,9	+71,6
БШ-5 (супесчаный)	10,0	0,2	6,3	-39,0
БШ-6	21,4	2,0	4,9	-35,9
БШ-7	46,6	3,4	3,6	+39,5
БШ-8	60,6	1,9	8,1	+81,4
БШ-9	56,7	5,2	4,3	+69,8

Примечания: CO_2 – среднее арифметическое значение параллельных измерений максимального уровня биологической активности БШ после добавления глюкозы, мг CO_2/100 г сухого шлама, сутки; S – ошибка среднего арифметического;
t_{st} = 2,78

Таблица 4

Результаты фитотестирования буровых шламов

Проба шлама	Всхожесть			Корень			Класс опасности отхода
	%	T	N_1	%	t	N_2	
Контроль	81,7	-	-	29,2	-	-	-
БШ-1	81,7	0,01	0	32,2	0,64	+10,3	5 - практически не опасные
БШ-2	76,7	1,14	-6,2	34,2	1,41	+17,1	5 - практически не опасные
БШ-3	75,0	1,42	-8,2	34,9	1,72	-19,5	5 - практически не опасные
БШ-4	81,7	0,01	0	37,0	2,70	+26,7	5 - практически не опасные
БШ-5	42,0	9,23	-48,6	14,2	5,15	-51,4	3 -умеренно опасные
БШ-6	75,0	1,14	-8,2	23,8	1,85	-18,5	5 - практически не опасные
БШ-7	76,7	1,14	-6,2	35,4	2,06	+21,2	5 - практически не опасные
БШ-8	75,0	1,42	-8,2	31,3	0,45	+7,1	5 - практически не опасные
БШ-9	75,0	1,57	-8,2	27,8	0,45	-4,8	5 - практически не опасные

Примечание: t – коэффициент Стъюдента

Таблица 5

Токсичность водного экстракта бурового шлама БШ-5

Проба шлама	Разведение экстракта	Средняя длина корней ($L_{ср}$), мм	Средняя длина корней ($L_{ср}$), % к контролю	Фитоэффект (E_1), %	Тест-реакция
Контроль	-	24,5	-	-	Норма
БШ-5	0	11,8	48,2	51,8	Эффект торможения
БШ-5	10	28,0	114,3	0	Норма

вых количеств не выявило превышения нормативных значений. Содержание подвижных форм меди изменялось от 1,9 мг/кг (БШ-9) до 3,1 (БШ-5); подвижного цинка от 12,0 (БШ-9) до 22,0 (БШ-5); подвижного никеля от 1,1 (БШ-1) до 4,1 (БШ-5, 6). Содержание подвижного кобальта в БШ-6 составляло 3,0 мг/кг. Нормативные значения подвижных форм меди, цинка, никеля и кобальта составляют соответственно 3,0; 23,0; 4,0 и 5,0 мг/кг.

Таким образом, несмотря на некоторое превышение валового содержания ряда тяжелых металлов в пробах БШ, они находились в труднорастворимой, т.е. недоступной, форме, и в таком виде не обладали токсичностью для живых организмов.

Все пробы БШ характеризовались низким содержанием нефтепродуктов, которое изменялось в пределах от 0,035 до 0,5% и не превышало утвержденный для ХМАО допустимый остаточный уровень содержания нефти в почвах (Постановление Правительства ХМАО-Югры от 10 декабря 2004 №466-П), и, следовательно, не могло быть источником токсичности шламов. Содержание органического вещества в БШ соответствовало или незначительно превышало содержание нефтепродуктов.

Проведенное биотестирование выявило следующее.

Микроорганизмы. Результаты субстратных микробных биотестов, представленные в таблице 3, показали, что биологическая активность большинства шламов, показателем которой служил максимальный суточный уровень дыхания (CO_2) их микрофлоры после добавления глюкозы, была в 1,5-2 раза выше, чем в контрольном субстрате. Исключение составили пробы №№ 5 и 6.

Шламы №№1-4 и №№7-9 согласно разработанной шкале токсичности могут быть отнесены к V классу опасности (практически неопасные). Шламы №№5, 6 характеризовались более низкой по сравнению с контролем активностью. По разработанной шкале токсичности они относятся к IV классу опасности (малоопасные). Токсичность БШ №5 была обусловлена достаточно высоким уровнем его засоления.

Гидробионты. В результате исследования влияния БШ на эмбриональное и постэмбриональное развитие аквариумных рыбок *Brachydanio rerio* было установлено, что все представленные образцы не оказывали вредного воздействия на икру и личинок рыб. Общий процент выживаемости икры и личинок рыб в водных вытяжках исследованных буровых шламов составил: шламы БШ-1, БШ-2, БШ-4 и БШ-9 – 96,6%; БШ-3, БШ-5 – 93,3%; БШ-6, БШ-7 и БШ-8 – 100,0%. В разбавленных растворах гибели развивающейся икры и личинок не наблюдалось. Таким образом, для эмбрионального и постэмбрионального развития водные вытяжки из всех проб БШ были нетоксичными.

В результате определения острой токсичности водных вытяжек из БШ с использованием в качестве тест-организма *Daphnia magna Straus* установлено, что по показателю гибели дафний А (гибель 50% и более дафний) вытяжки из всех изученных проб буровых шламов нетоксичны.

По результатам определения токсичности водных вытяжек БШ на двух представителях гидробионтов все шламы могут быть отнесены к 5-му – практически неопасные [21] или к 4-му классу опасности – мало опасные [16].

Высшие растения. Субстратное фитотестирование БШ проведено с использование в качестве тест-культуры семян пшеницы мягкой (табл. 4).

Установлено, что все БШ за исключением БШ- 5 практически не опасны. Класс опасности БШ-5 дополнительно устанавливался на основе нормативного документа МР 2.1.7.2297-07 [22] по исследованию его водной вытяжки (табл. 5). Водный экстракт БШ-5 оказывал эффект торможения на проростки семян овса (51,8%), но десятикратное разбавление полностью снимало этот негативный эффект и даже оказывало стимулирующее влияние на рост корня. Степень опасности бурового шлама №5 по фитотоксичности может быть оценена как умеренная (III класс опасности отхода), что согласуется с ранее приведенными исследованиями с помощью субстратного биотестирования.

Таким образом, исследование фитотоксичности шламов показало, что БШ №№1-4 и БШ №№6-9 являются практически не опасными, а шлам БШ-5 может быть отнесен к III классу опасности – умеренно-опасные отходы.

Теплокровные животные. Установлено, что острое внутрижелудочное введение всех изученных образцов БШ в дозах 5-13 г/кг не приводило к гибели млекопитающих, не вызывало развития патологических сдвигов со стороны общего состояния и поведения животных, показателей гемограммы и общего анализа мочи, и не влияло на структуру их внутренних органов. LD_{50} всех изученных образцов превышает 13 г/кг, и поэтому по степени токсичности все изученные буровые шламы относятся к IV классу малотоксичных соединений.

Заключение. В результате проведения биотестов на микроорганизмах, гидробионтах, высших растениях и теплокровных животных установлено, что восемь из девяти БШ являются нетоксичными и согласно классификации Минприроды относятся к IV и V классам опасности. Это позволяет сделать вывод, что большинство изученных шламов ни по своему химическому составу, ни по уровню токсичности не представляют угрозы для окружающей среды, т.е. являются экологически безопасными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Сатаев А.С., Долгопятова Н.Г., Кузин Ю.З.* Охрана окружающей среды при строительстве скважин. В сб. науч. трудов ВНИИГаза: Совершенствование техники и технологии строительства газовых и газоконденсатных скважин. М. 1989: 144-153.
2. *Седых В.Н., Игнатьев Л.А., Семенюк М.В.* Реакция растений на воздействие отходов бурения. Новосибирск: Наука; 2004.
3. ВРД 39-1.13-058-2002.
4. *Березин А.Е., Базанов В.А., Паршина Н.В.* Использование отходов бурения при рекультивации нарушенных земель в районах нефтедобычи. В кн.: Материалы конференции «Природно-техногенные комплексы: Рекультивация и устойчивое функционирование». Новосибирск; 2013: 279-281.
5. *Горленко А.С., Пепелов И.Л.* О пользе мелиорированных буровых шламов// Промышленность и экология Севера. Спецвыпуск «Управление отходами», январь 2013. Avaible at: http://promecosever.ru/jurnal/neftegazovaya-dolina/o-polze-meliorirovannyh-burovyh-shlamov.html.
6. *Рыбина Г.Е.* Токсичность буровых шламов разного состава нефтепромыслов Западной Сибири для пресноводных гибробионтов: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. Борок; 2004.
7. *Светличная Т.В.* Оценка экологической опасности тонкодисперсных фракций бурового шлама и разработка методов обращения с отходами бурения при освоении месторождений нефти и газа дагестанского участка Каспийского моря: Автореф. дис. … канд. геол.-мин. наук. Москва; 2004.
8. *Зильберман М.В., Пичугин Е.А., Ходяшев Н.Б. и др.* Оценка влияния состава буровых шламов на класс опасности для окружающей природной среды. Научно-технический вестник Поволжья. 2012; 2: 194-202.
9. *Подосельников И.Ю.* Использование природных водорослевых сообществ водоемов и почв Сургутского района в качестве тест-систем для определения токсичности буровых шламов и химических реагентов: Автореф. дис. …канд. биол. наук. Сургут; 2006.
10. *Селивановская С.Ю., Гумерова Р.Х., Степанова Н.Ю., Галицкая П.Ю.* Экологическая токсичность отходов нефтедобывающего комплекса. Токсикологический вестник. 2012; 6: 49-53.
11. *Саксонов М.Н., Балаян А.Э., Бархатова О.А.* Определение класса опасности отходов методами биотестирования. В кн.: Материалы Всерос. научн.-практ. конф.: «Стратегические направления устойчивого развития байкальского региона». Иркутск, 20-22 апреля 2010. Иркутск; 2010; 3: 229-233.
12. *Терехова В.А.* Биотестирование почв: подходы и проблемы. Почвоведение. 2011; 2: 190-198.
13. *Никитина Е.В., Якушева О.И., Зарипов С.А. и др.* Особенности распределения и физиологического состояния микроорганизмов нефтешлама – отхода нефтехимического производства. Микробиология. 2003; 72 (5): 699-706.
14. *Гасымлы Л.Э., Ибадов Н.А., Касумов Ф.К.* Биоремедиация бурового шлама в процессе химической фиксации. Альтернативная энергетика и экология. 2005; 4: 86-90.
15. *Аринушкина Е.В.* Руководство по химическому анализу почв. М.: Издательство Московского университета; 1970.
16. СП 2.1.7.1386-03. Санитарные правила по определению класса опасности токсичных отходов производства и потребления.
17. Методика определения класса опасности буровых шламов по изменению всхожести семян и длины корней проростков. ФР.1.39.2004.01104.
18. Методика определения класса опасности. М-БШ-01-2004, ФР 1.39.2004.01061.
19. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости дафний. ФР,1.39.2007.03222.
20. Методическое руководство по биотестированию воды. РД-118-02-90. М. 1991.
21. Критерии отнесения опасных отходов к классу опасности для окружающей природной среды. Утверждены Приказом МПР России №511 от 15.06.2001 г.
22. Обоснование класса опасности отходов производства и потребления по фитотоксичности. МР 2.1.7.2297-07. М., 2007.

REFERENCES:

1. *Sataev A.S., Dolgopyatova N.G., Kuzin Yu.Z.* Okhrana okruzhayushchey sredy pri stroitel'stve skvazhin. V sb. nauch. trudov VNIIGaza: Sovershenstvovanie tekhniki i tekhnologii stroitel'stva gazovykh i gazokondensatnykh skvazhin. M. 1989: 144-153.
2. *Sedykh V.N., Ignat'ev L.A., Semenyuk M.V.* Reaktsiya rasteniy na vozdeystvie otkhodov bureniya. Novosibirsk: Nauka; 2004.
3. VRD 39-1.13-058-2002.
4. *Berezin A.E., Bazanov V.A., Parshina N.V.* Ispol'zovanie otkhodov bureniya pri rekul'tivatsii narushennykh zemel' v rayonakh neftedobychi. V kn.: Materialy konferentsii "Prirodno-tekhnogennye kompleksy: Rekul'tivatsiya i ustoychivoe funktsionirovanie". Novosibirsk; 2013: 279-281.
5. *Gorlenko A.S., Pepelov I.L.* O pol'ze meliorirovannykh burovykh shlamov// Promyshlennost' i ekologiya Severa. Spetsvypusk «Upravlenie otkhodami», yanvar' 2013. Avaible at: http://promecosever.ru/jurnal/neftegazovaya-dolina/o-polze-meliorirovannyh-burovyh-shlamov.html.
6. *Rybina G.E.* Toksichnost' burovykh shlamov raznogo sostava neftepromyslov Zapadnoy Sibiri dlya proesnovodnykh gibrobiontov: Avtoref. dis. ...kand. biol. nauk. Borok; 2004.
7. *Svetlichnaya T.V.* Otsenka ekologicheskoy opasnosti tonkodispersnykh fraktsiy burovogo shlama i razrabotka metodov obrashcheniya s otkhodami bureniya pri osvoenii mestorozhdeniy nefti i gaza dagestanskogo uchastka Kaspiyskogo morya: Avtoref. dis. ...kand. geol.-min. nauk. Moskva; 2004.
8. *Zil'berman M.V., Pichugin E.A., Khodyashev N.B. i dr.* Otsenka vliyaniya sostava burovykh shlamov na klass opasnosti dlya okruzhayushchey prirodnoy sredy. Nauchno-tekhnicheskiy vestnik Povolzh'ya. 2012; 2:194-202.
9. *Podosel'nikov I.Yu.* Ispol'zovanie prirodnykh vodoroslevykh soobshchestv vodoemov i pochv Surgutskogo rayona v kachestve test-sistem dlya opredeleniya toksichnosti burovykh shlamov i khimicheskikh reagentov: Avtoref. dis. ...kand. biol. nauk. Surgut; 2006.
10. *Selivanovskaya S.Yu., Gumerova R.Kh., Stepanova N.Yu., Galitskaya P.Yu.* Ekologicheskaya toksichnost' otkhodov neftedobyvayushchego kompleksa. Toksikologicheskiy vestnik. 2012; 6: 49-53.
11. *Saksonov M.N., Balayan A.E., Barkhatova O.A.* Opredelenie klassa opasnosti otkhodov metodami biotestirovaniya. V kn.: Materialy Vseros. nauchn.-prakt. konf.: «Strategicheskie napravleniya ustoychivogo razvitiya baykal'skogo regiona». Irkutsk, 20-22 aprelya 2010. Irkutsk; 2010; 3: 229-233.
12. *Terekhova V.A.* Biotestirovanie pochv: podkhody i problemy. Pochvovedenie. 2011; 2: 190-198.
13. *Nikitina E.V., Yakusheva O.I., Zaripov S.A. i dr.* Osobennosti raspredeleniya i fiziologicheskogo sostoyaniya mikroorganizmov nefteshlama – otkhoda neftekhimicheskogo proizvodstva. Mikrobiologiya. 2003; 72 (5): 699-706.
14. *Gasymly L.E., Ibadov N.A., Kasumov F.K.* Bioremediatsiya burovogo shlama v protsesse khimicheskoy fiksatsii. Al'ternativnaya energetika i ekologiya. 2005; 4: 86-90.
15. *Arinushkina E.V.* Rukovodstvo po himicheskomu analizu pochv. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1970.
16. SP 2.1.7.1386-03. Sanitarnye pravila po opredeleniyu klassa opasnosti toksichnykh otkhodov proizvodstva i potrebleniya.
17. Metodika opredeleniya klassa opasnosti burovykh shlamov po izmeneniyu vskhozhesti semyan i dliny korney prorostkov. FR.1.39.2004.01104.
18. Metodika opredeleniya klassa opasnosti. M-BSh-01-2004, FR 1.39.2004.01061.
19. Metodika opredeleniya toksichnosti vody i vodnykh vytyazhek iz pochv, osadkov stochnykh vod, otkhodov po smertnosti i izmeneniyu plodovitosti dafniy. FR.1.39.2007.03222.
20. Metodicheskoe rukovodstvo po biotestirovaniyu vody. RD-118-02-90. M. 1991.
21. Kriterii otneseniya opasnykh otkhodov k klassu opasnosti dlya okruzhayushchey prirodnoy sredy. Utverzhdeny Prikazom MPR Rossii №511 ot 15.06.2001 g.
22. Obosnovanie klassa opasnosti otkhodov proizvodstva i potrebleniya po fitotoksichnosti. MR 2.1.7.2297-07. M. 2007.

LP. Kapelkina [1], M.V. Chugunova [1], T.V. Bardina [1], L.A. Malyshkina [2], A.O.Gerasimov [1]

Evaluation of drill cuttings toxicity

[1]Saint-Petersburg Scientific Research Center for Ecological Safety, Russian Academy of Sciences, 197110, St Petersburg, Russian Federation
[2] Joint Stock Company «Surgutneftegaz», 628415, Surgut, Russian Federation

While developing oilfield, drilling- holes process produces a great amount of refuses –drill cutting consisting of drilled out rock, chemical reagents, used -up drilling mud fluid. The question about toxicity or safety of drill cuttings remains a debating point so far. To assess ecotoxicology of drill cuttings, complex chemico-analytical and experimental biological investigations were conducted. Biological control was performed with substrate and eluate biotesting. Hydrobionts, higher plants, microorganisms and mammalians were used as test-organisms. Drill cuttings were assessed in compliance with approved regulatory documents. Based on the investigations outcome, it was laid down that the majority of refuses do not produce toxicity and therefore do not present a threat to the environment. In other words, drilling cuttings appear ecologically safe.

Key words: drill cuttings, biotesting, ecotoxicological evaluation, test-organisms, hazard class

Материал поступил в редакцию 14.10.2013 г.

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ

IV СЪЕЗД ТОКСИКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

6–8 ноября 2013 г. в г. Москве состоялся IV съезд токсикологов России с международным участием. Съезд был организован Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, Всероссийской общественной организацией токсикологов при поддержке ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России.

В работе съезда приняли участие более 320 ученых и специалистов органов и организаций Роспотребнадзора из 78 регионов России, учреждений системы высшего профессионального образования, государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, а также представители Всемирной организации здравоохранения, Всемирной и Европейской токсикологической организации, Азербайджанского, Греческого, Украинского, Американского токсикологических обществ, ученые и специалисты из Азербайджана, Белоруссии, Казахстана, Украины.

Работа съезда осуществлялась на 2 пленарных заседаниях и по секциям: «Профилактическая и экологическая токсикология», «Клиническая токсикология», «Лекарственная токсикология».

На открытии IV съезда токсикологов России с международным участием с приветственной речью выступили: Г.Г. Онищенко (помощник Председателя Правительства РФ, Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (2004–2013 гг.), академик РАМН), Б.А. Курляндский (Председатель Правления Всероссийской общественной организации токсикологов, член-корреспондент РАМН), Е.А. Лужников (Руководитель научного отделения лечения острых отравлений ГБУЗ Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, академик РАМН), И.А. Застенская (Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Европейский центр по окружающей среде и охране здоровья), Н.Г. Проданчук (член-корреспондент Академии медицинских наук Украины, заслуженный врач Украины. Украинское токсикологическое общество). С докладом «Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения» выступил Начальник Управления научного обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и международной деятельности В.Ю. Смоленский, который в своем выступлении отразил пути решения Роспотребнадзором основных проблем химической безопасности. Актуальным проблемам профилактической, клинической, лекарственной и экологической токсикологии были посвящены выступления академиков РАМН В.Н. Ракитского, Г.А. Софронова, В.А. Тутельяна, М.Т. Шандалы, члена-корреспондента РАМН Т.А. Гуськовой, члена-корреспондента РАН, вице-Президента ИЮПАК Н.П. Тарасовой, директора ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора Х.Х. Хамидулиной, директора ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России Ю.Н. Остапенко.

Перспективы развития токсикологии с позиций нанотехнологий и синтетической биологии нашли отражение в докладе Б.Н. Филатова, В.И. Вареник, В.А. Николаева, В.В. Клаучек и соавторов (ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и патологии» ФМБА России, г. Волгоград; Федеральное медико-биологическое агентство, г. Москва). Большой интерес вызвал доклад Председателя Всероссийского масс-спектрометрического общества А.Т. Лебедева об использовании масс-спектрометрии в экотоксикологических исследованиях, биологии и медицине.

Приоритетам Всемирной организации здравоохранения в области токсикологии и химической безопасности был посвящен доклад И.А. Застенской, представляющей Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Европейский центр по окружающей среде и охране здоровья, г. Бонн, Германия. С огромным интересом были приняты делегатами и гостями съезда выступления коллег из Азербайджана, Белоруссии, Украины, Латвии.

Гостями съезда были Аристидис Цацакис (экс-президент Ассоциации европейских токсикологов и токсикологических обществ (ЕВРОТОКС), Президент общества токсикологов Греции, доктор наук, Центр токсикологических наук и исследований Медицинской школы Критского Университета, Греция, Компания Toxplus S.A., Греция), Филип Векслер (Начальник отдела по информационным технологиям в токсикологии Национальной медицинской библиотеки США, автор многочисленных трудов в области информационных ресурсов в токсикологии и создании международных компьютеризированных сетей по обмену информацией по токсикологии, имеет награды Токсикологического общества США, член президиума Токсикологического общества США), Эмануэла Корсини (Исполнительный Совет Международного союза по токсикологии (IUTOX), лаборатория токсикологии, Миланский университет, г. Милан, Италия), Мэтт Тимберлейк (EBSCO Publishing, г. Корнелиус, США), Клэр Девис (испытательный центр компании «Юниливер», Великобритания).

В первый пленарный день был организован телемост с Американским токсикологическим обществом (SOT) «Интернациональное взаимодействие в решении проблем современной токсикологии», в рамках которого были заслушаны доклады: «Последние достижения и задачи в области нанотоксикологических исследований» Алисон С.П. Элдер (факультет экологической медицины, Медицинский центр Университета Рочестера, Рочестер, г. Нью-Йорк, США); «Применение системной биологии для повышения безопасности лекарств» Донны Мендрик (директор Отделения биологии систем Национального центра токсикологических исследований, Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Сильвер Спринг, г. Мериленд, США); «Исследование трансляционных механизмов токсичности алкоголя и гликолей» Кеннет Мак Мартин (факультет фармакологии, токсикологии и неврологии, Луизианский государственный университет, научный центр здоровья, г. Шривпорт, штат Луизиана, США).

Также в виде стендовых докладов были представлены работы молодых учёных, лучшие из которых были награждены ценными призами. Первой премией была отмечена работа «Новые подходы к диагностике и лечению тубулоинтерстициального нефрита при отравлениях лекарственными средствами» К.В. Сивака (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург).

Второе место было присуждено научно-исследовательской работе «Трансляционные исследования чувствительности организма к нейротоксикантам» В.А. Вокиной (Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, г. Ангарск).

Третье место разделили К.Б. Лохин «Оценка токсичности и опасности пестицида в макродисперсной и в наноформе» (ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, г. Мытищи, Московская обл.), Р.А. Тарумов «Оценка острой токсичности отечественного синтетического генистеина и его влияния на гематологические, биохимические и физиологические показатели» (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург), И.Н. Немкова «Исследование цитотоксичности *in vitro* как эспресс-метод оценки токсикологической совместимости лекарственных средств при сочетанном применении» (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», г. Москва).

Участниками съезда было отмечено, что за последние несколько лет проведена значительная работа по обеспечению токсикологического раздела химической безопасности России, возросло взаимодействие токсикологии со смежными науками, такими как генетика, молекулярная биохимия, информатика, прикладная математика, системный анализ и др. Существенно усилилась работа по гармонизации отечественных норм и правил с нормативами, принятыми в ЕС и США. В рамках присоединения России к ОЭСР боль-

шое значение уделяется соблюдению принципов надлежащей лабораторной практики (GLP), применяемых для всех испытаний в области медицинской и экологической безопасности, проводимых в целях регистрации лекарственных средств, пестицидов, пищевых и кормовых добавок, косметической продукции, ветеринарных препаратов, химических веществ промышленного назначения.

Особое внимание на съезде было уделено проблеме подготовки квалифицированных специалистов в различных областях токсикологии.

В заключительный день работы съезда делегатами избрано новое правление Всероссийской общественной организации токсикологов, в состав которого вошли ведущие токсикологи Роспотребнадзора, Министерства обороны и Минздрава России, НИИ РАН, РАМН и Федерального медико-биологического агентства.

Председателем Правления Всероссийской общественной организации токсикологов избран академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора Ракитский Валерий Николаевич.

Делегаты и гости IV съезда токсикологов России с международным участием выразили искреннюю благодарность члену-корреспонденту РАМН, доктору медицинских наук, профессору, первому Председателю Правления Всероссийской общественной организации токсикологов Курляндскому Борису Ароновичу за вклад в развитие современной токсикологической науки.

Делегатами IV съезда токсикологов России с международным участием была принята резолюция, которая размещена на сайте ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора (раздел IV съезда токсикологов России) www.rpohv.ru

Дорогие российские токсикологи!

Успешно прошел очередной IV съезд токсикологов России с международным участием, на котором были подведены итоги работы и поставлены новые задачи.

За прошедший период реализован комплекс мероприятий по снижению негативного воздействия химического фактора на здоровье населения, что позволило стабилизировать и даже улучшить состояние санитарно-эпидемиологической обстановки в Российской Федерации.

Перед токсикологией, как фундаментальной и прикладной наукой, поставлены новые важные задачи по обеспечению прав граждан на охрану здоровья и оптимизацию среды обитания, указанных в «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года».

К числу приоритетных направлений развития отечественной токсикологии можно отнести фундаментальные исследования количественных закономерностей токсикогеномики, токсикодинамики, токсикокинетики, протеомики, метаболомики и др., разработке новых средств и методов терапии и профилактики острых и хронических отравлений, специфических и отдаленных эффектов действия.

Важным является реализация Национальной и ведомственных программ по соблюдению принципов GLP OECD и др.

Коллеги!

Я сердечно благодарю вас за проделанную работу по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и химической безопасности населения и надеюсь на нашу дальнейшую плодотворную совместную деятельность.

В канун наступающего Нового 2014 года и Рождества примите самые искренние поздравления, пожелания здоровья, счастья Вам и Вашим близким, дальнейших творческих свершений.

Хочется выразить особую признательность за многолетнее творческое руководство работой ВООТ члену-корреспонденту РАМН, профессору Б.А. Курляндскому.

Председатель Правления ВООТ
Академик РАМН, профессор В.Н. Ракитский

РЕЗОЛЮЦИЯ IV СЪЕЗДА ТОКСИКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

6-8 ноября 2013 г., г. Москва

Делегаты **IV съезда токсикологов России с международным участием** с удовлетворением отметили, что задачи, поставленные на III съезде, в основном были выполнены, в том числе: получила дальнейшее развитие правовая, нормативная и методическая базы в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения; внедрена в практику научно обоснованная методология оценки риска воздействия химического фактора; продолжена работа по пополнению федерального информационного фонда СГМ; утверждены и внедряются ведомственные программы по реализации принципов надлежащей лабораторной практики в области неклинических лабораторных исследований в деятельности испытательных лабораторных центров (лабораторий); продолжена работа в химическом комитете по присоединению России к ОЭСР.

Проведенный в истекший период комплекс мероприятий по снижению негативного воздействия химического фактора на здоровье населения позволил стабилизировать, а по некоторым показателям и улучшить состояние санитарно-эпидемиологической обстановки в Российской Федерации.

В рамках реализации Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)» осуществляется мониторинг состояния окружающей среды и здоровья населения в зоне влияния опасных объектов и территорий (до 90% их общего количества). Разрабатываются и внедряются современные методы, средства защиты и технологии производств для обеспечения защиты населения и окружающей среды от негативных влияний и угроз, вызванных факторами химического и биологического характера (до 80% требуемого количества). Осуществляются модернизация и техническое перевооружение 30 опасных химических и биологических объектов, мониторинг содержания приоритетных загрязнителей среды обитания человека, на 17 единиц сократилось количество источников химической опасности.

В целях осуществления федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора при реализации Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии», а также мероприятий Водной стратегии Российской Федерации до 2020 г. совершенствовалась законодательная и нормативная база в области обеспечения безопасности питьевой воды.

В рамках реализации Федерального закона от 7 декабря 2011 г. № 416-ФЗ «О водоснабжении и водоотведении» разработаны и приняты «Критерии существенного ухудшения качества питьевой воды и горячей воды, показателей качества питьевой воды, характеризующих ее безопасность, по которым осуществляется производственный контроль качества питьевой воды, горячей воды и требования к частоте отбора проб вод».

Важным остается выполнение основных задач государственной политики Российской Федерации в области продовольственной безопасности, в том числе здорового питания населения, в связи с чем продолжается мониторинг состояния питания населения, контроль за соответствием качества и безопасности пищевых продуктов требованиям законодательства Российской Федерации, нормативных актов Таможенного союза.

Активное развитие инновационных производств в Российской Федерации привело к появлению новых угроз и опасностей для здоровья населения. К ним относятся распространение синтетических химических веществ с мало изученными токсикологическими и гигиеническими характеристиками, в том числе эндокринных разрушителей, расширение практики применения нанотехнологий. НИИ РАМН, РАН и Роспотребнадзором разработано и утверждено более 50 нормативно-методических документов по исследованию и регулированию наноразмерных веществ и материалов.

В связи с актуальностью указанного направления в токсикологии сформирован новый раздел – нанотоксикология, важнейшими вопросами которой являются изучение закономерностей проявлений биологического и токсического действия наночастиц в зависимости от их химической природы, формы, размера, площади поверхности, заряда и других физико-химических особенностей молекул, а также дозы, пути введения, концентрации в органах-мишенях и продолжительности действия. Важным является оценка возможных отдаленных эффектов их токсического действия.

Немаловажным вопросом современного здравоохранения остается безопасное применение лекарственных средств в медицинской практике. Поэтому перед токсикологами стоит важная задача повысить качество их доклинических и клинических исследований, что возможно при совершенствовании методов оценки безопасности лекарственных средств на всех этапах их создания и применения.

В настоящее время в рамках деятельности по присоединению Российской Федерации к Организации экономического сотрудничества и развития

(ОЭСР) большое значение уделяется соблюдению принципов надлежащей лабораторной практики (GLP). Принципы GLP применимы для всех испытаний в области медицинской и экологической безопасности, проводимых в целях регистрации лекарственных средств, пестицидов, пищевых и кормовых добавок, косметической продукции, ветеринарных препаратов, химических веществ промышленного назначения. С 2009 г. Роспотребнадзор принимает активное участие в этой работе, поддерживая и реализуя концепцию поэтапного внедрения системы надлежащей лабораторной практики.

В 2012 г. Российская Федерация стала 156-м полноправным государством – членом ВТО и приступила к исполнению обязательств, взятых на себя в результате переговорного процесса по присоединению. В связи с чем сегодня проводится значительная работа по санитарно-эпидемиологическому нормированию и гармонизации санитарно-эпидемиологических требований с международными стандартами, в том числе и по токсикологии.

Ведется работа по выполнению международных соглашений, таких как Базельская конвенция о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением, Стокгольмская конвенция по СОЗ, Роттердамская конвенция по процедуре предварительного обоснованного согласия в международной торговле особо опасными пестицидами и химическими веществами, стороной которой является Российская Федерация.

Научными и практическими учреждениями здравоохранения, связанными с проблемами профилактики и лечения отравлений и заболеваний химической этиологии, выполнен большой объем мероприятий, позволяющий сдерживать негативное развитие ситуации. Осуществляются исследования по оценке токсичных свойств химических веществ и разработка нормативно-методических документов. Роспотребнадзором в рамках ЕврАзЭС активно осуществляется государственная регистрация химической продукции. Обновлена и пополняется автоматизированная информационно-поисковая система «Опасные вещества», содержащая информацию об обращающихся на территории Российской Федерации химических соединениях.

В ряде ведомств осуществляются ведомственные программы по реализации Национальной программы принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП) Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований объектов, содержащихся в пестицидах, косметической продукции, лекарственных средствах для медицинского применения, в лекарственных средствах для ветеринарного применения, пищевых и кормовых добавках, а также в химических веществах промышленного назначения, утвержденная Распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2603-р.

Возросло взаимодействие токсикологии со смежными науками, такими как генетика, молекулярная биохимия, информатика, прикладная математика, системный анализ и др. Существенно усилилась работа по гармонизации отечественных норм и правил с международными нормативами, в том числе принятыми в ЕС и США.

В области научного и методического руководства проблемами совершенствования оказания токсикологической помощи в России активно сотрудничают ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России» и Центр острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Российские токсикологи принимают активное участие в ежегодных конгрессах Европейской ассоциации центров отравлений и клинических токсикологов. В 38 субъектах Российской Федерации функционирует система специализированной медицинской помощи населению при острых воздействиях химических факторов, которая включает 43 стационара токсикологического профиля, где развернуты 1300 токсикологических коек и трудятся около 300 врачей-токсикологов.

В области лекарственной токсикологии продолжались фундаментальные и прикладные исследования, направленные на совершенствование оценки безопасности вновь синтезированных лекарственных препаратов. Создан ряд экспериментальных моделей заболеваний с целью изучения на них токсичности лекарственных препаратов, предназначенных для лечения аналогичных заболеваний в клинике.

Отмечая большой объем работы, проделанной за период между съездами и в том числе, ее председателем членом-корреспондентом РАМН, профессором Б.А. Курляндским, делегаты IV съезда токсикологов России обращают внимание на то, что несмотря на снижение в ряде городов выбросов вредных веществ, связанное с сокращением промышленного производства, химическая ситуация в стране по-прежнему остается напряженной. Имеют место случаи превышения нормативов содержания токсичных веществ в атмосферном воздухе, воде водоемов, почве. Особенно значительные загрязнения отмечаются в промышленно развитых регионах. На ряде территорий наблюдается устойчивое ухудшение состояния окружающей среды. Ежегодно в атмосферный воздух выбрасывается более 200 млн. т химических веществ, 84 млн. т токсичных отходов накоплено на территории Российской Федерации.

Загрязнения токсичными химическими веществами регистрируются на всей территории Российской Федерации, даже вдали от источников загрязнения. Стойкие органические загрязнители, такие как ПАУ, полихлорированные бифенилы, диоксины, фураны, ДДТ, продолжают определяться в объектах окружающей среды. В качестве основного источника атмосферных загрязнений, особенно тяжелыми металлами, опасность представляет автомобильный транспорт. Требует решения проблема разработки дифференцированных по времени воздействия гигиенических нормативов химических веществ для случаев аварийных ситуаций.

Продолжает оставаться неблагополучным состояние производственной среды. Прямым следствием неудовлетворительных условий труда является уровень профессиональной заболеваемости химической этиологии.

Действующая система токсикологической помощи в стране обеспечивает квалифицированной помощью не более 50% населения. По-прежнему больничная летальность пациентов с данной патологией в стационарах общего профиля в среднем по стране в 2,4–2,5 раза выше, чем в специализированных токсикологических центрах/отделениях.

Не развита сеть информационных токсикологических центров. Центры (отделения) лечения отравлений (за исключением Московского и Свердловского областного и некоторых других) крайне неудовлетворительно оснащены оборудованием для лабораторной химико-токсикологической диагностики, аппаратурой для проведения искусственной детоксикации. Неудовлетворительным является снабжение лекарственными средствами для лечения химической патологии, что сказывается на безопасности функционирования химических производств и защите здоровья населения. Значительная часть средств антидотной терапии либо не включена в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств первой необходимости, либо не производится в России и не импортируется. Принятая в настоящее время форма учета острых отравлений не позволяет сделать полноценный анализ ситуации и осуществить мероприятия по профилактике данной патологии.

Неудовлетворительно поставлено преподавание токсикологии в медицинских ВУЗах, поскольку изучение основ этой дисциплины разделено между различными кафедрами. Из ФГОС ВПО по специальностям группы «Здравоохранение» исключено даже упоминание о токсикологии. В последние годы практически приостановлена деятельность научного совета по токсикологии и профильных проблемных комиссий. В настоящее время важно сконцентрировать целенаправленную деятельность органов здравоохранения и санитарно-эпидемиологического надзора в отношении химических факторов, внедрять современные формы работы с учетом международного опыта, сделав акцент на совершенствование мониторинга загрязнений токсикантами и количества отравлений, оценки и управления риском.

Интересы России в области химической безопасности требуют принятия новых решений для повышения качества деятельности научных, лечебных и санитарно-профилактических учреждений. Эта работа должна осуществляться по организационным, научным, кадровым и законодательно-правовым направлениям.

Организационные задачи

1.1. Повысить роль Всероссийской общественной организации токсикологов в формировании государственной политики в области химической безопасности.

1.2. Обратиться в Правительство Российской Федерации с просьбой рассмотреть вопрос о наделении профессиональных общественных организаций правами по предоставлению им права профессиональной медицинской деятельности.

1.3. Обратиться в Роспотребнадзор с просьбой продолжить создание в центрах гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации на базе токсикологических отделений информационно-аналитических подразделений по сбору информации о токсичности и опасности химических веществ, ведению региональных баз данных, а также участию в оценке риска и социально-гигиеническом мониторинге на обслуживаемой территории.

1.4. Усилить взаимодействие НИИ РАМН, РАН, Роспотребнадзора, Минздрава России, других ведомств и ВУЗов с токсикологическими центрами, центрами медицины катастроф и территориальными органами Роспотребнадзора по вопросам токсикологии, профилактики и лечения острых отравлений (в том числе профессиональных).

1.5. Считать приоритетным направлением работы ВООТ реализацию результатов ведомственных программ по внедрению Национальной программы принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП) Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований объектов, содержащихся в пестицидах, косметической продукции, лекарственных средствах для медицинского применения, в лекарственных средствах для ветеринарного применения, пищевых и кормовых добавках, а также в химических веществах промышленного назначения», утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2603-р.

1.6. Обратиться в Минздрав России с просьбой обеспечить организацию и современное оснаще-

ние химико-токсикологических лабораторий во всех территориальных центрах острых отравлений и при необходимости региональных химико-токсикологических лабораторий.

1.7. Направить в Минздрав России обоснование о необходимости создания системы страховых запасов медицинских средств и комплектующих изделий, необходимых для обеспечения химической безопасности объектов.

1.8. Подготовить обращение в Минздрав России о необходимости организации сети территориальных информационно-консультативных токсикологических подразделений для повышения качества токсикологической помощи и обеспечения ею населения территорий, где отсутствуют лечебные стационары (отделения) токсикологического профиля.

1.9. Направить в Минздрав России обращение (с обоснованием) о внесении специальности «Токсикология» в качестве основной врачебной специальности для врачей с дипломом «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело».

1.10. Расширить участие российских токсикологов в деятельности международных организаций, в программах, проектах и научных форумах с целью обмена опытом и дальнейшей гармонизации правил, норм и требований по охране здоровья человека и качества окружающей среды.

1.11. Считать одной из приоритетных задач решение вопросов, связанных с химическим терроризмом и возникновением аварийных ситуаций.

1.12. Усилить взаимодействие со специалистами смежных специальностей в области науки, практики и высшего образования.

1.13. Принять меры к восстановлению деятельности научного совета по токсикологии и профильных проблемных комиссий.

1.14. Создать Российский регистр токсикологов для дальнейшего его включения в ЕВРОТОХ.

2. **Научные задачи. Считать приоритетным:**

2.1. Развитие современной токсикологии и дальнейшее расширение фундаментальных исследований по оценке токсичности, опасности и управлению риском химических и биологических веществ и препаратов, разработке новых эффективных средств профилактики и лечения отравлений.

2.2. Создание комплексных многопрофильных исследовательских коллективов по изучению влияния токсикантов на различные системы организма.

2.3. Проведение работ по изучению механизма действия и биотрансформации химических веществ, генетического контроля жизненно важных функций, а также разработке средств и методов специфической профилактики и терапии острых и хронических отравлений.

2.4. Изучение причин и последствий заболеваний детей, обусловленных химическими воздействиями, их профилактика и лечение.

2.5 Внедрение в практику профилактической токсикологии валидированных методов испытания токсичности и опасности ОЭСР.

2.6 Расширение исследований по разработке альтернативных моделей и ускоренных методов оценки токсичности и внедрению их в практику;

2.7. Изучение отдаленных последствий действия химических веществ, включая влияние на генетические структуры и потомство, поведенческие реакции и эндокринную систему.

2.8. Изучение степени опасности продуктов биотехнологической промышленности, в том числе генной инженерии с целью совершенствования нормативно-методической базы по обеспечению их безопасного производства.

2.9. Изучение стойких органических загрязнителей и пестицидов, в том числе их способности перемещаться в окружающей среде.

2.10. Дальнейшее совершенствование нормативно-методической документации для доклинического изучения БАД.

2.11. Уделить особое внимание сбору и анализу информации по побочному токсическому действию лекарственных средств с целью своевременного исключения потенциально опасных препаратов из медицинской практики.

2.12. Создание информационной базы по результатам мониторинга побочного действия лекарственных препаратов в России и сделать ее доступной для пользователей.

2.13. Разработку методов доклинической оценки безопасности современных лекарственных средств, получаемых с помощью биотехнологии и нанотехнологии.

2.14. Разработку методов диагностики донозологических состояний здоровья, уровня и степени адаптации к действию химических факторов.

2.15. Разработку научно обоснованных критериев классификации и перечня промышленных аллергенов.

2.16. Необходимость разработки дифференцированных по времени воздействия гигиенических нормативов химических веществ для случаев аварийных ситуаций.

IV съезд токсикологов России выражает уверенность в том, что консолидация токсикологической общественности, совершенствование деятельности и структуры специализированных учреждений, усиление политики государства в области химической безопасности позволит добиться перелома в обеспечении безопасного обращения химических веществ для охраны здоровья человека и нации.

IV съезд токсикологов России одобрил деятельность Правления Всероссийской общественной организации токсикологов за период с 2009-го по 2013 год и избрал новый состав Правления.

ЮБИЛЕЙ

ИСААК МИХАЙЛОВИЧ ТРАХТЕНБЕРГ

(к 90-летию со дня рождения)

11 ноября 2013 года исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет научной, педагогической и общественной деятельности известного ученого-гигиениста, академика АМН Украины, члена-корреспондента Национальной Академии наук Украины, заслуженного деятеля науки и техники, лауреата Государственной премии, руководителя лаборатории промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ Института медицины труда АМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Исаака Михайловича Трахтенберга.

Исаак Михайлович родился в г. Житомире. В 1946 г. окончил Киевский медицинский институт и поступил в аспирантуру при кафедре гигиены труда и профзаболеваний, прошел путь от аспиранта до профессора, активно сочетая преподавание с исследовательской деятельностью. Его кандидатская диссертация посвящена вопросам гигиены и токсикологии ртутьорганических соединений (1950).

Возглавив лабораторию промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ Киевского института гигиены труда и профзаболеваний (ныне Институт медицины труда АМН Украины), И.М. Трахтенберг осуществил ряд оригинальных теоретических работ по обоснованию принципов изучения воздействия на организм факторов малой интенсивности, экспериментальному анализу биологических закономерностей и механизмов общих и специфических реакций организма на указанные воздействия. Под его руководством в институте, а также в других научных учреждениях гигиенического профиля были выполнены работы по таким актуальным вопросам, как обоснование гигиенических критериев вредности, экспериментальное изучение кардиотоксического действия химических загрязнителей, совершенствование принципов и методов клинико-гигиенических исследований. Активно осуществляется внедрение современных методов in vivo и in vitro, проводятся исследования биологической активности наночастиц соединений металлов (свинца, кадмия, железа, меди, цинка, магния).

И.М. Трахтенберг опубликовал более 600 работ, посвященных общим и частным проблемам токсикологии, гигиены и медицинской экологии.

Под руководством и при консультации И.М. Трахтенберга подготовлено более 50 докторских и кандидатских диссертационных работ.

Ученого отличает активная гражданская позиция. Исаак Михайлович – член Президиума Украинского научного общества гигиенистов. Выступает на страницах печати по проблемам развития науки и подготовки научных кадров, экологической безопасности, охране окружающей среды, по вопросам организации и совершенствования деятельности специалистов профилактической медицины и здравоохранения в целом.

За активную трудовую и общественную деятельность в период Великой Отечественной войны, а также плодотворную преподавательскую и научно-исследовательскую работу в последующие годы И.М. Трахтенберг награжден рядом правительственных наград.

Поздравляем Исаака Михайловича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья и успехов.

Всероссийская общественная организация токсикологов, редколлегия журнала «Токсикологический вестник», друзья и коллеги

Бюллетень

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

РЕЕСТР СВИДЕТЕЛЬСТВ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

(единая форма Таможенного союза, российская часть)

№ п/п	Наименование продукта	Производитель	Получатель	Номер свидетельства о госрегистрации, дата регистрации	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS/ ЕС	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер РПОХБВ
1	Ускоритель вулканизации Ceracit TMTD	«DALIAN RICHON CHEM CO., LTD» I/10F Chinabank Plaza, 15 Renmin Road, Dalian, 116001 (Китайская Народная Республика)	ООО «Керамекс» 150510, Ярославская обл., Ярославский р-н, дер. Кузнечиха, ул. Лесная, 3 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006675.04.12 от 16.04.2012	Бис(диметилтиокарбамоил)дисульфид	137-26-8/ 205-286-2	Тетраметилтиурам-дисульфид; 1,1'-дитиобис(N,N-диметилтиоформамид); тетраметилтиопероксидикарбондиамид; тиурам Д; тиурам; тирам; тетратион А; ТМТД	серия ВТ № 001305
2	Метакриловая кислота	«LUCITE INTERNATIONAL UK LIMITED», P.O. Box 8, New Road, Billingham TS23 1LE (Великобритания)	ООО «ЭНЕРГОЭФФЕКТ», 606024, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Ватутина, 82-213 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006581.04.12 от 12.04.2012	2-Метилпропан-2-еновая кислота	79-41-4/ 201-204-4	альфа-Метилакриловая кислота; пропиленкарбоновая кислота; 2-метилакриловая кислота; 2-метакриловая кислота; 2-ледяная метакриловая кислота	серия ВТ № 000795
3	FENTAMINE DMAPA (Фентамин ДМАПА)	«Rhodia Feixiang Specialty Chemicals Co., Ltd.», FenghuangTown, Zhangjiagang City, Jiangsu Province, 215613 (Китайская Народная Республика)	ООО «СБК», 111141, г. Москва, ул. Перовская, д. 33а (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006580.04.12 от 12.04.2012	N,N-Диметил-1,3-пропандиамин	109-55-7/ 203-680-9	3-Аминопропилдиметиламин; N,N-диметил-1,3-диаминпропан; 1-амино-3-диметиламинопропан; 3-(диметиламино)-1-пропанамин; 3-амино-1-(диметиламино)пропан; гамма-диметиламинопропиламин; 3-диметиламинопропиламин	серия ВТ № 002799
4	Диэтаноламин чистый	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006579.04.12 от 12.04.2012	Ди(2-гидроксиэтил) амин	111-42-2/ 203-868-0	2,2`-Дигидроксиэтиламин; 2,2`-иминодиэтанол; бис(бета-гидроксиэтил)амин; 2,2`-имино-1-этанол; 2-[(гидроксиэтил) амино]этанол; N,N-бис(2-гидроксиэтил) амин; N,N-диэтаноламин; диэтаноламин	серия ВТ № 000242
5	Диэтаноламин марки А	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006578.04.12 от 12.04.2012	Ди(2-гидроксиэтил) амин	111-42-2/ 203-868-0	2,2`-Дигидроксиэтиламин; 2,2`-иминодиэтанол; бис(-бета-гидроксиэтил) амин; 2,2`-имино-1-этанол; 2-[(гидроксиэтил)амино] этанол; N,N-бис(2-гидроксиэтил)амин; N,N-диэтаноламин; диэтаноламин	серия ВТ № 000242
6	МОНОЭТАНОЛАМИН	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.006577.04.12 от 12.04.2012		141-43-5)/ 205-483-3	Аминоэтиловый спирт, 2-гидроксиэтиламин, бета-гидроксиэтиламин	серия ВТ № 000011

№ п/п	Наименование продукта	Производитель	Получатель	Номер свидетельства о госрегистрации, дата регистрации	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS/EC	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер РПОХБВ
7	ТРИЭТАНОЛАМИН	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.006576.04.12 от 12.04.2012	Три(2-гидроксиэтил) амин	102-71-6/ 203-049-8	2,2`,2``-Нитрилотриэтанол, 2,2`,2``- тригидроксиэтиламин, три (гидроксиэтил) амин	серия ВТ № 000013
8	Побочный продукт этиленкарбоната	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	ОАО «Казаньоргсинтез», 420051, г. Казань, ул. Беломорская, 101 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.006575.04.12 от 12.04.2012	Побочный продукт этиленкарбоната			серия ВТ № 003016
9	Бис[альфа-алкилС8-16-омега-гидрокси-поли(окси-1,2-этандиил)]фосфат	ООО «ЮНАЙТЕДХИМПРОМ», 140074, Московская область, Люберецкий р-н, пос.Томилино, мкр.Птицефабрика (Российская Федерация)	ООО «ЮНАЙТЕДХИМПРОМ», 140074, Московская область, Люберецкий р-н, пос. Томилино, мкр. Птицефабрика (Российская Федерация)	RU.77.99.21.008.Е.006574.04.12 от 12.04.2012	Бис[альфа-алкилС8-16-омега-гидрокси-поли(окси-1,2-этандиил)] фосфат		ДиалкилС8-16-полиэтиленгликолевый эфир фосфорной кислоты; этоксилированный алкиловый С8-16 эфир фосфорной кислоты; Неон-99 (Neon-99).)	серия ВТ № 003145
10	Zirconium Crosslinker / Циркониевый сшиватель	«AllessaChemie GmbH», Alt-Fechenheim 34 60386 Frankfurt am Main (Германия)	ОАО «УРАЛХИМПЛАСТ», 622012, Свердловская область, г. Нижний Тагил, Северное шоссе, 21 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.006573.04.12 от 12.04.2012	Тетракис[[2,2`,2``-нитрилотрис[этанолато]](1-)-N,O]цирконий	101033-44-7/ 309-811-7	Тетракис(триэтаноламинато_ циркония (IV); 2,2`,2``-нитрилотрисэтанол циркония комплекс	серия ВТ № 003661
11	Диметилдитиокарбамат натрия «ДМДК»	«China Corporation Group Limited», 3rd Floor, Jonsim Place 228 Queen`s Road East, Wanchai, Hong Kong (Китайская Народная Республика)	Представительство Компаний с ограниченной ответственностью «Чайна Корпорейшн Груп Лимитед» (Китай, Гонконг) г. Москва, 109052, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 104, корп. 3, пом. 1, комн. 3 (Российская Федерация)	RU.77.99.32.008.Е.007270.04.12 от 28.04.2012	N,N-Диметилдитиокарбамат натрия	128-04-1/ 204-876-7	Диметилдитиокарбаминовокислый натрий, диметилдитиокарбамат натрия, дитиокарбаминовой кислоты натриевая соль	серия ВТ № 002195
12	PIGMENT MEDIUM YELLOW FG H.C. (Пигмент светло-желтый FG H.C.)	«Dynasty Chemicals (Ningbo) Co., Ltd», 8F, Block A2, Li Yuan Shang Du, No. 201 Lantian Rd., NingBo, 315012 (Китайская Народная Республика)	ООО «Восток», 153032, г. Иванова, ул. Куликова, 8 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.007267.04.12 от 28.04.2012	2,2`-[(3,3`- Дихлор[1,1`-бифенил]- 4,4`- диил) бис(азо)]бис[3-оксо-N-фенил] бутанамид	6358-85-6/ 15541-56-7	2,2`-[(3,3`-Дихлор-4,4`-бифенил)диазо] бисацетоацетоанилид, 2,2`-(3,3`-дихлорбифенил-4,4`- диилазо)бис(3-N-фенил) бутанамид; Пигмент желтый 12; Pigment yellow 12; Люмитекс желтый	серия ВТ № 002987
13	PIGMENT BLUE 15:0 H.C. (Пигмент синий 15:0 H.C.); PIGMENT BRILLIANT BLUE FBL S (Пигмент ярко-синий FBL S)	«Dynasty Chemicals (Ningbo) Co., Ltd», 8F, Block A2, Li Yuan Shang Du, No. 201 Lantian Rd., NingBo, 315012 (Китайская Народная Республика)	ООО «Восток», 153032, г. Иванова, ул. Куликова, 8 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.007266.04.12 от 28.04.2012	[29H, 31H-Фталоцианинат (2)-N 29, N 30, N 31, N 32] меди (SP-4-1)	147-14-8/ 205-685-1	Тетрабензо-5,10,15,20-диазопорфиринфталоцианин голубой; (фталоцианинат (2)меди; фталоцианин меди; C.I, 74160; Пигмент фталоциановый голубой 15:3; PIGMENT BLUE 15:0 (Пигмент синий 15:0); PIGMENT BLUE 15:1 (Пигмент синий 15:1); PIGMENT BLUE 15:3 (Пигмент синий 15:3); Люмитекс голубой; Люмитекс голубой 3	серия ВТ № 000361
14	PIGMENT BLACK FBRN H.C. (Пигмент черный FBRN H.C.)	«Dynasty Chemicals (Ningbo) Co., Ltd», 8F, Block A2, Li Yuan Shang Du, No. 201 Lantian Rd., NingBo, 315012 (Китайская Народная Республика)	ООО «Восток», 153032, г. Иванова, ул. Куликова, 8 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008.Е.007265.04.12 от 28.04.2012	Углерод черный	1333-86-4/ 215-609-9	Пигмент черный; сажа; пигмент черный 7; люмитекс черный	серия ВТ № 000250

№ п/п	Наименование продукта	Производитель	Получатель	Номер свидетельства о госрегистрации, дата регистрации	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS/ EC	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер РПОХБВ
15	АМИНОЭ-ТИЛАМИ-НОПРОПИЛ-ТРИМЕТОК-СИСИЛАН	ООО «ПЕНТА-91», 119501, г. Москва, ул. Матвеевская, д. 6, комн.правл. (Российская Федерация)	ООО «ПЕН-ТА-91», 119501, г. Москва, ул. Матвеевская, д. 6, комн.правл. (Российская Федерация)	RU.77.99.44.008. E.007257.04.12 от 27.04.2012	N-[3-(Триметок-сисилил)про-пил]-1,2-этанди-амин	1760-24-3/ 217-164-6	N-(2-Амино-этил)-3-ами-нопропилтри-метоксисилан; бета-аминоэ-тил-гамма-амино-пропилтриметок-сисилан	серия ВТ № 003413
16	Метилтетра-гидрофталевый ангидрид МТНРА (АМТ-120)	«Zhejiang Bonovel Chemtech Ltd.», Hangzhou Bay Bridge, Haiyan Economic Development Zone, Zhejiang China (Китайская Народная Республика)	«Zhejiang Bonovel Chemtech Ltd.», Hangzhou Bay Bridge, Haiyan Economic Development Zone, Zhejiang China (Китайская Народная Республика)	RU.77.99.32.008. E.007255.04.12 от 27.04.2012	Тетрагидро-5-ме-тилизобензофу-ран-1,3-дион	34090-76-1/ 251-823-9	Тетрагидро-4-ме-тилфталевый ангидрид; 5-ме-тилтетраги-дро-1,3-изобензо-фурандион	серия ВТ № 003688
17	SILRES® BS 1701	Wacker Chemie AG, Hanns-Seidel-Platz 4, 81737 Munich, Germany Филиалы: Wacker Chemie AG, Friedrich-von-Heyden-Platz 1, 01612 Nuenchritz, Germany; Wacker Chemie AG, Johannes-Hess-Str. 24, 84489 Burghausen, Germany; DRAWIN Vertriebs-GmbH, Rudolf-Diesel-Srabe 15, 85521 Ottobrunn / Riemerling, Germany (Германия)	Wacker Chemie AG, Hanns-Seidel-Platz 4, 81737 Munich, Germany (Германия)	RU.77.99.32.008. E.007254.04.12 от 27.04.2012	Триэток-си(2,4,4-триметил-пентил)силан	35435-21-3/ 252-558-1	(2,4,4-Триметил-пентил)триэток-сисилан	серия ВТ № 003686
18	Выравнива-тель для кра-шения полиа-крилнитрила TINEGAL / Equalizer for dyeing poliakrilnitrila TINEGAL	«Huntsman Advanced Materials (Switzerland) GmbH» Klybeckstrasse 200, 4057 Basel, Switzerland, (Швейцария); Филиалы (ПРИЛОЖЕНИЕ)	Представитель-ство частной компании с ОО «Хантсмен (Ни-дерланды) Б.В.» Адрес: 101000, г. Москва, Ар-хангельский пер., д. 10, стр. 1 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.007228.04.12 от 27.04.2012	N,N,N-Триметил-бензолметанами-нийхлорид	56-93-9/ 200-300-3	Триметилбензи-ламмоний хло-рид; бензилтри-метиламмоний хлорид; выравни-ватель для краше-ния полиакрилни-трила TINEGAL / Equalizer for dyeing poliakrilnitrila TINEGAL	серия ВТ № 003625
19	Vulkanox 4-ADPA	«LANXESS Deutschland GmbH», 51369 Leverkusen (Германия)	ООО «ЛАНК-СЕСС», 606008, Нижегород-ская обл., г. Дзержинск, ул. Урицкого, д. 10 (Российская Федерация)	RU.77.99.88.008. E.007203.04.12 от 27.04.2012	N-Фенил-1,4-бензолдиамин	101-54-2/ 202-951-9	N-(4-Амино-фенил)анилин; N-фенил-пара-фе-нилендиамин; N-фенил-n-фе-нилендиамин; пара-аминодифе-ниламин; пара-а-нилиноанилин; 4-аминодифени-ламин	серия ВТ № 003338
20	SOLVENT RED 25	HANGZHOU TIANKAI IMPORT AND EXPORT CO., LTD., No.2-102 ROOM, BUILDING 4, WENYUAN SQUARE, XIAOSHAN AREA, HANGZHOU, CHINA. Филиал: YANCHENG CITY KELAN PIGMENT CHEMICAL CO., LTD., A-Zone, 16 th floor, West Building, Huabang Guoji, Yancheng, Jianqsu, China (Китайская Народная Республика)	ООО «Тэл-ко» 194044, Санкт-Петер-бург, Большой Сампсониев-ский проспект, д. 32, лит. А, оф. 2В № 217 (Российская Федерация)	RU.77.99.32.008. E.007062.04.12 от 24.04.2012	1-[[3-Метил-4-[(3-метилфенил) азо]фенил]азо] нафтален-1-ол	3176-79-2/ 221-647-7	1-[[3-Метил-4-[(3-метилфенил) азо]фенил] азо]-2-нафтол; 1-[4-(м-толилазо)-(м-толилазо)]-2-нафтол	серия ВТ № 001082
21	Solvent yellow 14	HANGZHOU TIANKAI IMPORT AND EXPORT CO., LTD., No.2-102 ROOM, BUILDING 4, WENYUAN SQUARE, XIAOSHAN AREA, HANGZHOU, CHINA. Филиал: YANCHENG CITY KELAN PIGMENT CHEMICAL CO., LTD., A-Zone, 16 th floor, West Building, Huabang Guoji, Yancheng, Jianqsu, China (Китайская Народная Республика)	ООО «Тэл-ко» 194044, Санкт-Петер-бург, Большой Сампсониев-ский проспект, д. 32, лит. А, оф. 2В № 217 (Российская Федерация)	RU.77.99.32.008. E.007061.04.12 от 24.04.2012	1-(Фенилазо)нафт-2-ол	842-07-9/ 212-668-2	альфа-Фенилазо-бета-нафтол; 2-гидроксинафтил-1-азобензол; бензол-1-азо-2-нафтол; краситель органический жирорастворимый оранжевый; Судан I; Сольвент желтый 14; С.I. 12055	серия ВТ № 000087

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» В 2013 ГОДУ

Г.М. Аветисов, Г.П. Простакишин *(Дискуссия)*
К вопросу о нормировании токсичных веществ и радиационного воздействия ..... *(6) 28*

Г.Т. Айдинов, А.В. Истомин, Б.С. Симилейская, И.В. Морылев. *Токсикологические исследования на альтернативных моделях вытяжек из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами, используемых в СВЧ-печи* ..... *(1) 36*

В.Н. Алдобаев, Л.А. Еременко, А.А. Мазанова, Д.Х. Бикетова, Е.В. Ковалева, Л.Д. Квачева, Г.А. Бадун, В.Е. Мурадян, А.А. Масликов. *Изучение распределения и оценка основных фармакокинетических параметров окисленных укороченных одностенных нанотрубок в организме детенышей аутбредных крыс при поступлении с молоком матери в период грудного вскармливания* ..... *(2) 26*

С.Ф. Багненко, В.В. Шилов, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, В.А. Лукин, И.В. Осипова, О.Б. Арискина. *Состояние противоинфекционной резистентности у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами тяжелой степени* ..... *(4) 6*

М.В. Белова, К.К. Ильяшенко, Е.А. Лужников, А.Н. Ельков, М.М. Годков, Е.В. Клычникова, С.Б. Матвеев. *Роль окислительного стресса в системном ответе организма при острых отравлениях психотропными препаратами и веществами прижигающего действия* ..... *(1) 7*

М.В. Бидевкина. *Прогнозирование гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны химических веществ, обладающих нефротоксическим действием* ..... *(4) 31*

Т.В. Бойко, Л.К. Герунова, Т.В. Герунов, М.Н. Гонохова, Д.С. Гончаров, И.С. Погодин, Е.А. Лукша. *Определение остаточных количеств имидаклоприда и тиаклоприда в биологических объектах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии* ..... *(4) 34*

Британов Н.Г. , Б.Н. Филатов, В.В. Клаучек, А.А. Масленников, В.Е. Жуков, Л.П. Точилкина, А.Я. Почепцов, И.Э. Пильдус, Е.П. Вехтер. *Токсиколого-гигиеническое обеспечение безопасности процесса ликвидации и перепрофилирования объектов по хранению и уничтожению химического оружия . (1) 2*

Т.В. Бойко, Л.К. Герунова, Т.В. Герунов, М.Н. Гонохова, Д.С. Гончаров, И.С. Погодин, Е.А. Лукша. *Определение остаточных количеств имидаклоприда и тиаклоприда в биологических объектах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии* ..... *(4) 34*

Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова. *Химико-токсикологический анализ кветиапина в биологических объектах* ..... *(5) 17*

С.Ф. Вершинина, А.Н.Стуков, Е.И. Якубович, Р.Б. Самсонов, Д.М. Лавникевич, В.И. Евтушенко. *Экспериментальное исследование острой токсичности суперпарамагнитных наночастиц Fe_3O_4 и нанокомплекса [ДНК+Fe_3O_4]* ..... *(3) 8*

Н.Г. Войтенко, Д.С. Прокофьева, Н.В. Гончаров. *Проблемы диагностики при интоксикации фосфорорганическими соединениями* ..... *(5) 2*

Н.В. Гончаров, Д.С. Прокофьева, П.Н. Сорокоумов. *Взаимодействие химических веществ с белками плазмы крови: методологические проблемы фармако- и токсикокинетики* ..... *(4) 11*

О.А. Гуськова, Н.В. Завьялов, Е.Л. Скворцова, И.С. Шейнина. *Оценка продукции по токсикологическим показателям безопасности с помощью альтернативных методов* ..... *(6) 34*

М.В. Долгушин, Л.М. Соседова. *Метаболические особенности реакции лейкоцитов крови на воздействие диоксида серы* ..... *(5) 21*

Н.Л. Елаева, А.А. Иваненко, В.Д. Великова, В.А. Кашуро, А.М. Малов, Н.А. Соколян. *Сравнительный анализ концентрации металлотионеинов в плазме крови людей при использовании двух разных методов определения* ..... *(4) 22*

П.Г. Жминько, М.Л. Зиновьева. *Тип комбинированного действия 7-гидроксикумарина и этилового спирта при острой пероральной интоксикации* ..... *(6) 10*

З.И. Жолдакова, Н.В. Харчевникова. *(Дискуссия) Комплексная система прогноза токсичности и опасности веществ, основанная на использовании соотношений структура–биотрансформация–токсичность* ..... *(5) 33*

П.Ф. Забродский, М.С. Громов, М.С. Шехтер. *Влияние хронической интоксикации фосфорорганическими инсектицидами на фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов, показатели системы иммунитета и содержание провоспалительных цитокинов в крови* ..... *(1) 28*

П.Ф. Забродский, М. С. Громов, И.Х. Яфарова. *Влияние хронической интоксикации ацетонитрилом на показатели системы иммунитета и содержание иммунорегуляторных, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов в крови* ..... *(3) 12*

А.В. Карамышева , Г.В. Сон, И.А. Маклакова, Н.М. Перова, С.А. Успенский, П.Л. Иванов, В.Н. Хабаров, М.А. Селянин. *Экспериментальное исследование биологического действия гелевого материала «Боргиал»* ..... *(5) 25*

Б.А. Кацнельсон, О.Г. Макеев, Л.И. Привалова, В.Б. Гурвич, М.П. Сутункова, Е.П. Киреева, И.А. Минигалиева, Н.В. Логинова, А.В. Коротков, М.С. Васильева, Е.А. Шуман, Л.А. Власова, В.Я. Шур, А.Е. Тюрнина, Р.В. Козин. *О сравнительной генотоксичности наносеребра и нанозолота и возможности её снижения комплексом биопротекторов.(2) 20*

Н.Л. Корягина, Е.И. Савельева, Е.С. Уколова, А.И. Уколов, Н.С. Хлебникова, Н.Г. Войтенко, А.С. Радилов. *Хромато-масс-спектрометрическое исследование токсикологических профилей отравляющих веществ кожно-нарывного действия (3) 21*

Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, А.И. Галушка, О.И. Грушка, И.Б. Паздерская *Токсикологическая оценка и гигиеническая регламентация L-лизина эсцината в воздухе рабочей зоны* ..... *(5) 29*

Б.А. Курляндский, Н.В. Завьялов. *Полвека токсикологической службе государственного санитарно-эпидемиологического надзора в г. Москве* ..... *(6) 2*

А.Е. Левенцова, В.К. Макаров. *Состояние биологических мембран у больных острым инфекционным и острым алкогольным гастроэнтеритами* ..... *(3) 5*

Д.С. Лисицкий, А.Н. Петров, М.К. Шевчук. *Фармакологическая коррекция нейротоксических поражений у белых крыс после тяжёлой формы острой алкогольной интоксикации* *19*

Ж.А. Лисовик, К.К. Ильяшенко, П.Г. Рожков, Е.А. Лужников. *Новый взгляд на токсикометрическую оценку острых отравлений клозапином* ..... *(3) 2*

Ж.А. Лисовик, К.К. Ильяшенко, П.Г. Рожков, Е.А. Лужников. *Острые отравления карбамазепином с позиции эпоксиддиольного пути биотрансформации* ..... *(2) 30*

Н.А. Мартынова, Л.Г. Горохова, Т.В. Романова. *Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны* ..... *(6) 16*

З.И. Намазбаева, Л.Т. Базелюк, А.Б. Ешмагамбетова, А.М. Пудов. *Взвешенные вещества атмосферы и донозологические изменения у детей промышленного города (3) 15*

И.Н. Немкова, Т.А. Гуськова, Р.Д. Сюбаев, Г.Н. Енгалычева, А.Н.

Васильев. *Исследование in vitro цитотоксического действия нестероидных противовоспалительных средств, используемых в составе комбинированных лекарственных препаратов* ..... (5) 13

С.В. Нехорошев, С.П. Шарко, В.А. Шевырин. *Мониторинг новых производных фенилэтиламина, потребляемых населением Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в немедицинских целях* ..... (3) 30

Л.В. Пикалова, М.Б. Иванов, В.А. Горбунов. *Антимутагенные эффекты мелатонина у крыс, отравленных циклофосфамидом* ..... (4) 26

С.П. Рыбалкин, Е.В. Ковалева, Т.А. Гуськова, Т.Б. Савинова. *Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных* ..... (2) 33

А.В. Сабаев, О.П. Голева. *Смертность населения Омской области в результате острых отравлений химической этиологии за 2002–2011 гг.* ..... (4) 2

М.С. Саркисян, Д.С. Лазарян, Л.С. Зарбежан, Н.Н. Самарскова. *Исследование динамики изменения концентрации кеторолака в моче* ..... (2) 38

Л.М. Соседова, Н.Л. Якимова. *Оценка поглощенной дозы ртути при моделировании интоксикации парами металлической ртути и сулемой* ..... (2) 15

Г.Н. Суходолова, А.А. Симаков, Л.А Коваленко. *Применение биоимпедансной спектроскопии при острых отравлениях алкоголем у детей* ..... (1) 15

И.М. Трахтенберг, В.В. Бабиенко. *Эколого-гигиенические и токсикологические аспекты воздействия на организм оксида азота и его прекурсоров* ..... (6) 6

И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун, Н.Н. Дмитруха. *Сороколетний опыт работы лаборатории промышленной токсикологии: основные результаты и перспективы научной деятельности* .. (2) 2

И.Л. Тутыхина, Е.С. Седова, А.А. Панкратов, Т.Н. Андреева, О.А. Безбородова, И.Б. Есмагамбетов, И.Ю. Грибова, М.Н. Гарас, М.М. Шмаров, Д.Ю. Логунов, Р.И. Якубовская. *Изучение безопасности кандидатной вакцины против гриппа типа а на основе рекомбинантного аденовируса человека на грызунах* ..... (6) 21

С.Е. Фоменко, Н.Ф. Кушнерова. *Экспериментальная оценка токсического влияния ацетона на метаболические реакции печени в условиях повышенной влажности воздуха* ..... (2) 9

Т.О. Халиуллин, Е.Р. Кисин, Р.Р. Залялов, А.А. Шведова, Л.М. Фатхутдинова. *Биологические эффекты многослойных углеродных нанотрубок при легочной экспозиции in vivo* ..... (4) 17

Н.Х. Хафизов, Н.Х. Зулкарнеев, Н.В. Чернов, Г.Д. Минин, В.И. Секретарев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин. *Показатели смертности от острых отравлений в Республике Башкортостан* ..... (1) 24

Н.А. Чувина, О.Ю. Стрелова, В.Н. Куклин. *Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ* ... (1) 31

Б.Б. Яцинюк. *Эпидемиология острых отравлений в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре* ... (5) 6

☐ Экологическая токсикология

В.А. Гремячих, И.И. Томилина. *Влияние нано-, микрочастиц и ионов цинка на выживаемость и плодовитость Ceriodaphnia affinis Lillijeborg при хроническом действии* ..... (1) 45

Е.А. Ерофеева. *Немонотонное изменение физиолого-биохимических показателей проростков пшеницы при действии свинца в широком диапазоне доз* ..... (2) 47

Л.П. Капелькина, М.В. Чугунова, Т.В. Бардина, Л.А. Малышкина, А.О. Герасимов *Оценка токсичности буровых шламов* ..... (6) 46

З.Е. Мащенко, И.Ф. Шаталаев, М.А. Шефер-Серебрякова *Влияние цефазолина на состав и активность молекулярных форм малатдегидрогеназы активного ила* ..... (4) 38

Н.В. Морщинина, М.В. Медянкина, Г.С. Зеленихина, С.А. Соколова. *Эколого-токсикологическое состояние северо-восточной части Черного моря (обзор)* ..... (2) 42

Н.И. Силкина, В.Р. Микряков, Д.В. Микряков. *Некоторые показатели иммуно-физиологического статуса голавля Leuciscus cephalus, обитающего в реках Кавказа* ..... (3) 39

А.С. Федотов. *Обоснование предельно допустимой концентрации (ПДК) Манкоцеба для водных объектов рыбохозяйственного значения* ..... (1) 41

А.С. Федотов. *Оценка токсичности технологических добавок для интенсификации помола «Литопласт 1АИ» и «Литопласт 2АИ» для рыб* ..... (3) 34

А.С. Федотов. *Оценка токсичности ингибиторов коррозии «Азол 5040» и «Азол 5041» для рыб* ..... (4) 41

А.С. Федотов. *Оценка токсичности ингибиторов коррозии Азол CI-130, Азол 5010 марки А и Азол 5010 марки В для гидробионтов* ..... (5) 38

А.С. Федотов. *Оценка токсичности ингибиторов коррозии «Азол 5030», «Азол 5031» и деэмульгатора «Азол 6001» для гидробионтов* ..... (6) 39

☐ Химическая безопасность ..... (1) 49

Х.Х. Хамидулина, Е.В. Дорофеева. *Эндокринные разрушители (Endocrine Disruptors). Современное состояние проблемы* ..... (2) 51

☐ Съезды, конференции, совещания ..... (1) 52, (3) 41, (4) 45, (6) 52

☐ Юбилейные даты ..... (5) 45, (6) 59

☐ Некрологи ..... (1) 53, (3) 47, (5) 46

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

☐ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ

М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Э.Г. Скрябина, Н.И. Шеина, Н.Г. Иванов. *Оценка токсичности и характера вредного действия на организм гексаметилентетрамина (уротропина) при ингаляционном воздействии* ..... (3) 48

М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Н.Г. Иванов, Е.В. Буданова. *Определение характера избирательного действия на организм пиритион цинка при ингаляции* ..... (3) 53

В.А. Вокина, Л.М. Соседова, Е.В. Катаманова, В.С. Рукавишников, Журба О.М. *Влияние пренатальной гипоксии на характер нейротоксического эффекта толуола у крыс* ..... (4) 47

М.В. Долгушин, В.В. Бенеманский, Г.Г. Юшков. *Изменение активности ферментов в лимфоцитах крови при хроническом воздействии тетрафторида германия* ..... (1) 54

М.В. Долгушин, Н.А. Малышкина, Г.Г. Юшков. *Цитохимическая оценка влияния этанола на активность ферментов в лейкоцитах крыс* ..... (4) 51

Р.А. Калёкин *Токсикологическая оценка амисульприда* ..... (1) 57

Е.А. Карпухина, С.В. Каютина, Н.В. Хорошилова, Т.А. Ткачева. *Лонтерр, ВДГ* ..... (4) 55

Н.А. Мартынова, Л.Г. Горохова *(1-Бензилиндол-3-ил-тио) уксусной кислоты* ..... (5) 47

Л.А. Тепикина, Л.А. Федотова, О.В. Бударина, Н.Н. Беляева, О.Ю. Пономарева. *Йодистый метил (Синонимы: метил йодид, одметан)* ..... (2) 54

Н.И. Шеина, Э.Г Скрябина, Л.И. Мялина, В.В. Колесникова, Е.В. Буданова, Л.П. Сазонова, Г.Г. Чуб. *Микроорганизм Penicillium verruculosum RV2007* .... (2) 58

☐ Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам ..... (2) 60, (3) 56, (4) 60

☐ Современный практикум по токсикологии и медицинской защите ..... (2) 60

☐ Информация о IV съезде токсикологов России ..... (3) 57

☐ Новые правила для авторов ..... (2) 61

☐ Реестр свидетельств о государственной регистрации ..... (1) 59, (3) 64, (4) 56, (5) 48, (6) 60