

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review

Научно-практический журнал
Издается с июля 1993 года, выходит 1 раз в 2 месяца



№1 (124), 2014

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Г.Г. Онищенко. *Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения.....*2

Л.А. Коваленко, Е. А. Лужников, Г.Н. Суходолова, А.Н. Ельков. *Системный анализ ответной реакции организма при отравлениях психофармакологическими средствами у детей раннего возраста.....*7

В.К. Макаров, М.В. Гурьянова. *Влияние алкогольной и ВИЧ-интоксикации на состояние биологических мембран 15*

Л.Ю. Бочарова, М.С. Срослов, Л.П. Точилкина, Н.В. Ходыкина, Б.Н. Филатов. *Сравнительная оценка токсичности наночастиц диоксида титана и его макроаналога в субхроническом эксперименте 18*

П.Ф. Забродский, М.С. Громов, В.В. Масляков
Снижение иммунных реакций и изменение цитокинового профиля при подострой интоксикации 1,2-дихлорэтаном..... 27

В.Г. Амелин, Н.М. Волкова, А.В. Третьяков, О.И. Абраменкова, А.А. Тимофеев
Одновременное определение остаточных количеств антибиотиков хинолонового ряда в пищевых продуктах хроматографическим методом с использованием пробоподготовки QuEChERS..... 31

А.Т. Лебедев, О.В. Полякова, Д.М. Мазур
Антропогенные органические соединения в атмосфере Москвы..... 36

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Х.Х. Хамидулина, Д.Н. Рабикова
Классификация смесей в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химической продукции (СГС) 43

G. G. Onishchenko. *Chemical safety is the most important constituent of the sanitary and epidemiological well-being of population 2*

L.A. Kovalenko, E.A. Luzhnikov, G.N. Sukhodolova, A.N. Elkov. *Systemic analysis of the organism response at poisonings with psychopharmacological preparations in early age children 7*

V.K. Makarov, M.V. Gurianova
Influence of alcoholic and HIV-intoxications on the status of biological membranes 15

L.Yu. Bocharova, M.S. Sroslov, L.P. Tochilkina, N.V. Khodykina, B.N. Filatov. *Comparative evaluation of toxicity of nanosized titanium dioxide and its macroanalogue in sub-chronic experiment 18*

P.F. Zabrodskii, M.S. Gromov, V.V. Maslyakov
The decrease of immune responses and changes in the cytokine profile at sub-acute intoxication with 1,2-dichloroethane 27

V.G. Amelin, N.M. Volkova, A.V. Tretyakov, O.I. Abramenkova, A.A. Timofeev
Simultaneous determination of quinolone antibiotics residues in food by a chromatographic method using QuEChERS sample preparation 31

A.T. Lebedev, O.V. Polyakova, D.M. Mazur
Anthropogenic organic compounds in the atmosphere of Moscow..... 36

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

Kh.Kh. Khamidulina, D.N. Rabikova
Classification of mixtures in accordance with the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 43

ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ – ВАЖНЕЙШАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ САНИТАРНО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Г.Г. Онищенко

Правительство Российской Федерации, 103274, г. Москва

Представлены данные о «химической ситуации» в Российской Федерации. Основными задачами по предупреждению и минимизации рисков воздействия химических факторов на здоровье человека и среду его обитания являются: разработка и внедрение современных методов и средств защиты населения и среды обитания от негативного воздействия опасных химических веществ; обоснование и проведение профилактических мероприятий среди групп риска; проведение фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ по созданию новых химических технологий, снижающих до приемлемого уровня риск негативного воздействия; замена физически изношенного оборудования и морально устаревших технологий более современными; повышение обеспеченности населения и персонала химически опасных объектов средствами индивидуальной защиты.

Ключевые слова: химическая безопасность, профилактика, санитарно-эпидемиологическое благополучие.

С момента проведения предыдущего III съезда токсикологов России прошло 5 лет. Задачи, поставленные на нем, в основном, выполнены: 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; утверждена и внедряется Ведомственная программа Роспотребнадзора 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.

Основными факторами, определяющими темпы и объемы токсикологических исследований в мире, являются огромное количество химических веществ, поступающих в обращение, и связанный с этим риск.

Ежегодно в мире синтезируется более 15 000 новых химических веществ и их число на сегодняшний день составляет свыше 64 млн. В повседневной жизни человек подвергается воздействию

более 63 000 химических соединений, многие из которых не имеют достаточной оценки опасности, в связи с чем важнейшее значение приобретает оптимизация токсикологической деятельности, выбор приоритетных направлений и критериев риска.

Интенсивное загрязнение окружающей среды оказывает большое влияние на состояние здоровья населения. В качестве критериев безопасности среды обитания для жизни и здоровья граждан необходимо рассматривать допустимые (приемлемые) уровни риска для здоровья населения, в частности, от загрязнения вредными химическими веществами атмосферного воздуха, воздуха рабочей зоны, питьевой воды, почвы, продуктов питания и пищевого сырья.

Во многих городах России основной вклад в загрязнение атмосферного воздуха вносят предприятия топливно-энергетического комплекса и автотранспорт.

В настоящее время в стране функционирует свыше 10 тысяч потенциально опасных химических объектов, относящихся к топливно-энергетическому комплексу, цветной и черной металлургии, химической, целлюлозно-бумажной, пищевой и другим отраслям промышленности и сельского хозяйства (при этом 70

процентов из них расположены в 146 городах с населением более 100 тыс. человек). Подавляющее большинство этих объектов было построено и введено в эксплуатацию более 50 лет назад. При нормативных сроках эксплуатации до 15 лет химико-технологическое оборудование к настоящему времени морально устарело и физически изношено. По данным международных организаций с воздействием химических факторов связано 75 процентов всех смертельных случаев, возникающих в результате аварий. Тем не менее, число потенциально опасных химических объектов, имеющих запредельную выработку проектного ресурса, неуклонно растет.

В результате мониторинга установлены высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха бенз(а)пиреном, диоксидом азота, взвешенными веществами, формальдегидом, фенолом, оксидом углерода, диоксидом серы [1].

В России продолжает оставаться одной из актуальных проблема надлежащего обращения отходов производства и потребления, поскольку загрязнение ими окружающей природной среды неуклонно возрастает. Несоблюдение требований к размещению и содержанию полигонов, могильников, хранилищ опасных отходов ставит под угрозу загрязнения источники питьевого водоснабжения, почвы.

К числу приоритетных тяжелых металлов, загрязняющих почву населенных мест, относятся кадмий, марганец, медь, мышьяк, ртуть, свинец, цинк.

Серьезной проблемой остается хранение и утилизация пестицидов и агрохимикатов, хранение которых осуществляется на 5 388 складах, из которых только 1895 (35,2 %) имеют санитарно-эпидемиологическое заключение; организованную санитарно-защитную зону – 2 737 складов (50,8 %).

Остаются не утилизированными накопленные за предыдущие годы 78 783,9 тонн, пришедших в негодность, просроченных и запрещенных к использованию пестицидов и агрохимикатов (2009 г. – 85 919,9 т).

К сожалению, специализированных складов для хранения пришедших в негодность и запрещенных к использованию пестицидов и агрохимикатов в стране недостаточно.

В рамках данного направления научно-исследовательскими организациями Роспотребнадзора изучены закономерности ответных реакций организма на воздействие пестицидов, закономерности миграции и транслокации токсикантов из почвы в сопредельные среды, загрязнения остаточными количествами пестицидов продовольственного сырья и пищевых продуктов. В 2011 году разработано и утверждено 267 гигиенических нормативов содержания действующих веществ пестицидов в продуктах питания (165) и других средах, вошедшие в Дополнение к ГН.

Важнейшим направлением социально-экономического развития России остается проблема обеспечения населения чистой питьевой водой.

Согласно Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года к приоритетным направлениям развития водохозяйственного комплекса относятся совершенствование технологии подготовки питьевой воды и очистки сточных вод, реконструкция, модернизация и новое строительство водопроводных и канализационных сооружений, использование наиболее экологически безопасных и эффективных реагентов для очистки воды, внедрение новых

технологий водоочистки.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 27 августа 2009 года № 1235-р утверждена Водная стратегия Российской Федерации на период до 2020 года, в рамках которой принят Федеральный закон от 07.12.2011 № 416-ФЗ «О водоснабжении и водоотведении», вступивший в силу с 1 января 2013 года. Закон определяет порядок обеспечения населения качественной питьевой водой, горячей водой и охрану окружающей среды в сфере водоснабжения и водоотведения. В случае несоответствия нормам качества питьевой воды, в законе определен порядок действия территориального органа исполнительной власти, осуществляющего федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Специалисты Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека приняли активное участие в подготовке проекта технического регламента «О безопасности питьевой воды».

В Российской Федерации около 40 процентов водопроводных сетей нуждаются в замене, при этом ежегодно меняется не более 1,5 процента.

В крайне неудовлетворительном техническом состоянии находятся канализационные сооружения и сети, на каждом 5-м километре которых происходит по одной аварии в год.

Около 50 млн. человек потребляет воду с повышенным содержанием железа, 85,3 млн. человек – со значительным недостатком фтора-иона, в то время как 740 тыс. – в 2-3 раза с повышенным уровнем фтора.

Не менее важной задачей является сохранение профессионального здоровья трудящихся, сокращение уровня заболеваемости и травматизма.

Сложившаяся в последние годы в Российской Федерации неблагоприятная демографическая ситуация сказывается на трудовых ресурсах страны, которые приобрели тенденцию к планомерному снижению за счет высокой смертности и инвалидизации граждан трудоспособного возраста. Это признано одним из приоритетных стратегических рисков, указанных в «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года», утверждённой Указом Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537. Озабоченность такого рода ситуацией на рынке трудовых ресурсов обозначена в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утверждённой Указом Президента России от 9 октября 2007 г. № 1351.

Профессиональная заболеваемость является важной государственной проблемой, несущей исключительно негативные последствия экономического, морального, социального характера.

В структуре профессиональных заболеваний и отравлений 4-е место (5,74%) занимают заболевания (интоксикации), вызванные воздействием химических факторов. Только в 2012 г. были зарегистрированы 6 групповых случаев отравлений с числом пострадавших 22 человека (в т. ч. 5 женщин), из них 4 – со смертельным исходом (в т.ч. 2 женщины) (в 2011 г. – 17 случаев с 55 пострадавшими, из них 10 – со смертельным исходом, в 2010 г. – 11 случаев с 40 пострадавшими, из них 2 – со смертельным исходом). Возникновение групповых отравлений и заболеваний было обусловлено воздействием углерода оксида, сероводорода, щелочами, гидрохлоридом [1].

Острые химические отравления находятся на 3–4-м месте в структуре заболеваемости и на 1–2-м месте по абсолютному числу

лу смертельных исходов, превышая данный показатель для новообразований и инфаркта миокарда в 2 и 3 раза соответственно. За период с 2010 по 2012 г. на территории Российской Федерации были зарегистрированы 534 222 случая острых отравлений химической этиологии (бытовые, производственные, техногенные), в т.ч. 92 437 случаев – с летальным исходом.

Среди острых и хронических профессиональных отравлений преобладают интоксикации фтором и его соединениями, оксидом углерода, марганцем и сероводородом.

В структуре этиологических факторов отравлений в быту преобладают алкоголь, оксид углерода, лекарственные препараты, наркотические вещества.

Большинство случаев профессиональной патологии, выявленных при обращении работников за медицинской помощью, – хронические формы профессиональных заболеваний (98 %), которые, как правило, установлены работникам с длительным сроком контакта с вредным производственным фактором (более 25 лет) и возрастом свыше 50 лет.

Вместе с тем, следует отметить, что в последние годы стабилизировался удельный вес проб воздуха на пыль и аэрозоли, пары и газы, в т. ч. содержащих вещества 1-го и 2-го классов опасности, превышающих ПДК воздуха рабочей зоны.

Для обеспечения оценки рисков, связанных с применением новых потенциально опасных веществ, Роспотребнадзором также проводятся фундаментальные, поисковые и прикладные исследования по приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники.

На фоне очередного этапа научно-технической революции – внедрения в нашу жизнь нанотехнологий – специалистами Службы сформирована отечественная система надзора за нанотехнологиями и наноматериалами, реализуемая в Российской Федерации с 2007 года по инициативе Роспотребнадзора во исполнение «Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов».

В связи с этим 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 строения, а также дозы, пути введения, концентрации в органах-мишенях и продолжительности действия. Очень важным является также оценка возможных отдаленных эффектов их токсического действия.

Переход от микроэлектроники к нанoeлектронике не содержит в себе такие опасности и риски, как это стало с использованием продукции нанопроизводства в фармацевтике, медицине, питании, текстильной промышленности, косметологии, то есть с тем, с чем сталкивается человек в повседневной жизни.

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 решении перспективных задач химической безопасности ведению медико-биологического мониторинга должно быть отве-

дено одно из ведущих мест, поскольку на его основе возможно выявление начальных, обратимых стадий патологических состояний для реализации мер своевременной и эффективной профилактики.

В развитии данной проблемы могут быть выделены решения, позволяющие по обоснованным критериальным показателям устанавливать интенсивность метаболических процессов, их прогнозные изменения, адаптационные возможности организма на основе результатов, прежде всего, неинвазивного скринингового контроля биологических сред человека.

Можно отметить достаточно результативные методические подходы, направленные на предотвращение риска формирования окислительного стресса как одной из существенных угроз нарушения здоровья населения.

В настоящее время эффективно работает система государственной регистрации потенциально опасных химических и биологических веществ, позволившая осуществлять надзор за всеми обращающимися в России опасными веществами, в том числе поступающими из-за рубежа. На базе Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ создана информационно-поисковая система, обеспечивающая органы Роспотребнадзора, здравоохранения и заинтересованные организации необходимой информацией об опасных веществах. В настоящее время в регистре зарегистрировано 5,5 тысячи веществ, ежегодно регистрируется 125–130 веществ.

С ноября 2010 года (22.11.2010) в рамках реализации Соглашения Таможенного союза по санитарным мерам проводится государственная регистрация отдельных видов подконтрольных товаров. На 2 ноября 2011 года Роспотребнадзором оформлено 224299 свидетельств о государственной регистрации, подготовленных по Единой форме документа, подтверждающего безопасность товаров Таможенного союза.

Стремление к интеграции в мировое экономическое пространство обусловило необходимость присоединения Российской Федерации к ОЭСР, и Служба с 2009 года участвует в этой работе. Роспотребнадзором проведен анализ Меморандума о позиции России в отношении актов ОЭСР и подготовлены дополнения по разделам «Экология», «Химические вещества», «Защита прав потребителей». Рассмотрен проект Плана действий по имплементации в российское законодательство тех актов ОЭСР, по которым Российская Федерация просит установить переходный период.

В рамках работы по присоединению России к 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.

В России утверждена Национальная программа реализации принципов надлежащей лабораторной практики (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 года № 2603-р) и Ведомственные программы по реализации принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП) в области неклинических лабораторных исследований в деятельности испытательных центров (лабораторий), включая Роспотребнадзор (Приказ от 08 мая 2013 года № 287); проводится подготовка кандидатов в инспектора GLP.

В качестве органа мониторинга надлежущей лабораторной практики, курирующий всю деятельность в рамках надлежущей лабораторной практики определена Федеральная служба по аккредитации (Росаккредитация). Это позволит существенно сократить издержки лабораторий на прохождение инспекций и обеспечит исключение конфликта интересов благодаря независимой верификации соответствия принципам НЛП.

В апреле 2013 года в Штаб-квартире ОЭСР (Париж) Российская делегация доложила дорожную карту вступления Российской Федерации в ОЭСР.

В последние годы отмечается стабилизация и некоторое улучшение основных показателей, характеризующих санитарно-эпидемиологическую обстановку в стране, чему способствуют принимаемые Роспотребнадзором меры, направленные на обеспечение выполнения требований санитарного законодательства, реализацию региональных и местных планов действий по гигиене окружающей среды, региональных целевых программ по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Научно-исследовательскими организациями Роспотребнадзора продолжается работа по выполнению фундаментальных и прикладных научных исследований в рамках федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)».

1 ноября 2013 года Президентом страны В.В. Путиным утверждены основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу. Целью государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности будет являться последовательное снижение до приемлемого уровня риска негативного воздействия опасных химических и биологических факторов на население и окружающую среду.

Следует отметить, что актуальные проблемы химической безопасности и постоянно возникающие новые угрозы здоровью населения страны требуют наличия квалифицированных специалистов в различных областях токсикологии. В то же время сегодня подготовка студентов медицинских и фармацевтических вузов по токсикологии фактически не проводится, а подготовка ученых-токсикологов осуществляется только в ходе выполнения диссертационных работ.

Таким образом, основными задачами по предупреждению и минимизации рисков от химических факторов, нейтрализации химических угроз, повышению защищенности населения и среды обитания человека являются:

- разработка и внедрение современных методов и средств защиты населения и среды обитания от негативного воздействия опасных химических веществ;
- разработка и применение мероприятий, направленных на профилактику нарушений здоровья, связанных с воздействием химических факторов;
- обоснование и проведение профилактических мероприятий среди групп риска;
- проведение фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ по созданию новых химических технологий снижающих до приемлемого уровня риск негативного воздействия опасных химических факторов на население и среду обитания;

- замена физически изношенного оборудования и морально устаревших технологий более современными;
- повышение обеспеченности населения и персонала химически опасных объектов средствами индивидуальной защиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. – М., Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.

REFERENCES:

1. On the state sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2012: State report.-M. The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-fare, 2013. – p. 176 s. (in Russian)

G.G. Onishchenko

Chemical safety is the most important constituent of the sanitary and epidemiological well-being of population

The Russian Government, 103274, Moscow, Russian Federation

Data about the chemical situation in the Russian Federation were presented. The main objectives of prevention and minimization of risks from exposure of humans and their life environment to chemical factors are the development and implementation of state-of-art methods and means to protect population and the life environment from adverse effects of hazardous chemicals; substantiation and performance of prophylactic measures among population groups at risk; carrying out fundamental and applied researches to develop new chemical technologies reducing risk from adverse exposures to an acceptable level; replacement of physically time-worn and morally obsolescent equipment by more up-to-date; higher provision of the large population and personnel at chemically hazardous facilities with personal protective equipment .

Key words: *chemical safety, prophylactics, sanitary and epidemiological well-being.*

Материал поступил в редакцию 03.02.2014 г.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Л.А. Коваленко,
Е.А. Лужников,
Г.Н. Суходолова,
А.Н. Ельков

Государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
123995, г. Москва

Проведен системный анализ клинических и лабораторных данных историй болезни 192 детей в возрасте 1–5 лет, находившихся на лечении в детском токсикологическом центре по поводу острого отравления психофармакологическими средствами с применением кластерного анализа. Показано, что системная оценка формирующихся изменений в организме позволяет выделить ведущие системы в процессе реализации ответной реакции, а также последовательность их включения на разных этапах заболевания. Это дает возможность врачу эффективно влиять на отдельные звенья сформировавшейся функциональной системы, ускоряя приспособление организма к новым условиям существования и осуществлять дифференцированный подход к назначению детоксикационной терапии.

Ключевые слова: отравления у детей, системный ответ, функциональная система, кластерный анализ.

Введение. Острые отравления химической этиологии являются одной из актуальных проблем в области неотложной медицины [1, 2, 3, 4].

Врачи разных специальностей, в том числе и токсикологи, сталкивающиеся с критическими состояниями, работают в максимально сжатых временных условиях. Процесс развития ургентных состояний сложен и достаточно быстр по времени реализации. Поэтому очень часто специалистам изначально не хватает информации для идентификации механизмов формирования конкретных патологических процессов в их этапности и взаимосвязи [5]. В связи с чем представляется интересным изучение формирующихся функциональных изменений при развитии критических состояний с позиции системного анализа, используя методы математического моделирования болезни. Это дает возможность получить целостное представление о протекающем процессе в организме больного, выделить ключевые параметры, клинически интерпретировать их, контролируя по ним динамику состояния, и разработать алгоритмы оказания высококвали-

фицированной медицинской помощи [6].

В клинической токсикологии работами многих авторов показана сложность формирования специфических токсических эффектов и неспецифических реакций организма человека при остром химическом воздействии [7, 8, 9]. В современной литературе все чаще встречаются научные публикации, касающиеся системного ответа организма при различных видах острых отравлений [10, 11, 12]. Однако эта информация, как правило, касается взрослых больных, а аналогичные исследования в области педиатрии носят единичный характер. В то же время вопрос заболеваемости острыми отравлениями среди детского населения в целом по России и в Москве остается достаточно актуальным. При этом следует отметить, что одной из ведущих нозологических форм в структуре болезней химической этиологии на протяжении последних лет являются острые отравления психофармакологическими средствами (ПФС). Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы было изучение токсического процесса с позиций системного анализа клиниче-

Коваленко Лилия Анатольевна (Kovalenko Lyliya Anatolyevna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры клинической токсикологии ГБОУ РМАПО, lyla72@mail.ru

Лужников Евгений Алексеевич (Luzhnikov Evgeny Alekseevich), доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН; заведующий кафедры клинической токсикологии ГБОУ РМАПО, vatoll56@yandex.ru

Суходолова Галина Николаевна (Sukhodolova Galina Nikolaevna), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической токсикологии ГБОУ РМАПО, sklifos@inbox.ru

Ельков Александр Никанорович (Elkov Alexander Nikanorovich), кандидат математических наук, лаборант кафедры клинической токсикологии ГБОУ РМАПО, toxi-kaf@rambler.ru

ских и лабораторных данных для выявления закономерностей развития ответной реакции организма ребенка, которые формируются в токсикогенной фазе острой химической болезни.

Материалы и методы исследования. Статистической обработке были подвергнуты данные историй болезни (форма № 033/у) 192 детей в возрасте 1–5 лет, находившихся на лечении в детском токсикологическом центре г. Москвы с диагнозом: острое отравление психофармакологическими средствами. Во всех случаях заболевание закончилось выздоровлением.

Пациентам проводили общепринятые клинические, инструментальные (электрокардиография, тетраполярная реоплетизмография) и лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, КЩС, электролиты крови). Измерение (АДс) и диастолического артериального давления (АДд) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось с использованием прикроватного монитора Philips Intelli Vue MP50 (Германия), с последующим расчетом пульсового (ПД) и среднего (САД) артериального давления по общепринятым формулам. Для объективной оценки неврологического статуса больных используется шкала комы Глазго, которая была впервые опубликована докторами Б. Дженнетом и Дж. Тисдейлом в журнале Ланцет в 1974 году [13]. Нами применялась модифицированная для детей младше 4 лет шкала Глазго, подобная шкале для взрослых за исключением оценки вербального ответа. Регистрация ЭКГ проводилась электрокардиографом DIXION ECG-1006 (Россия). В качестве базового метода исследования параметров системной гемодинамики использовали ТПРГ, применяя реоплетизмограф РПГ- 202 (разработанный В.М. Большаковым и И.А. Цветковым) и в качестве регистратора – полиграф «Мингограф-81».

Исследование клинического анализа крови состояло из изучения качественного и количественного состава периферической крови с помощью гематологического анализатора Advia-120. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определялся по формуле Я. Я. Кальф-Калифа – как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации [14]. Исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови проводилось на газовом анализаторе AVL-800 (Дания), биохимического анализа крови – на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (США).

Во всех случаях диагноз острого отравления был подтвержден качественным определением ПФС в моче методом тонкослойной хроматографии.

Для системной оценки полученных данных нами использовалась базовая модель факторного анализа – центроидный метод. Центроидный метод позволяет разделить функциональные и ла-

бораторные признаки на группы (факторы), упорядоченные относительно их важности в развитии патологического процесса [6, 15].

Статистическая обработка данных проходила с применением пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft.Inc.). Количественные показатели представлены в виде медианы (25-й и 75-й процентиля). Дискретные признаки представлены в виде частот (в абс. числах и %).

Результаты и обсуждение. Практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается функциональными изменениями нервной системы [16]. Учитывая, что центральная нервная система является структурным компонентом биологической системы, взаимодействие которого с ПФС инициирует токсический процесс, а глубина психоневрологических расстройств определяет степень тяжести отравления [17], все наблюдаемые пациенты были разделены на 4 группы (табл. 1).

Таблица 1

Функциональное состояние ЦНС больных 1–5 лет с острыми отравлениями ПФС

Группа / Уровень сознания	Абс. число (%)	Оценка по шкале Глазго
Группа 1 / Ясное	35 (18)	15 [15; 15]
Группа 2 / Оглушение	57 (30)	13 [12; 14]
Группа 3 / Сопор	37 (19)	10 [9; 10]
Группа 4 / Кома	63 (33)	7 [6; 7]

В первую группу вошли больные без нарушения сознания (15 баллов по шкале Глазго). Вторую группу составили пациенты с угнетением сознания до оглушения (12–14 баллов); в группе 3 – до сопора (9–10 баллов). И четвертую группу составили пострадавшие, поступившие в стационар в коме.

Дальнейшая математическая обработка клинических и лабораторных данных проводилась для групп больных с признаками нарушения сознания и без таковых. При оценке результатов факторного анализа во внимание принимались факторы I–V и значения факторных нагрузок на них не менее 0,5.

Таблица 2 демонстрирует функциональную систему, отражающую ответные приспособительные реакции организма детей разного возраста при острых отравлениях ПФС без нарушения сознания. Факторная структура картины острого

отравления ПФС у детей раннего возраста без нарушения сознания демонстрирует системный характер функциональных изменений при формировании ответной реакции на внедрение агента. Наборы признаков, формирующих факторы, свидетельствуют об участии в процессе различных органов и систем.

При этом необходимо отметить, что ведущая роль в формировании системного ответа принадлежит сердечно-сосудистой (ССС) и вегетативной нервной системе (ВНС). Основные показатели, характеризующие состояние центральной гемодинамики, вошли в наиболее значимый I фактор и имели высокие факторные нагрузки. Во II факторе наибольшие факторные нагрузки приходятся на показатели, характеризующие периферическую гемодинамику и состояние

Таблица 2

Факторная структура картины острого отравления ПФС у больных группы 1

№	Показатели	Факторы				
		I	II	III	IV	V
1	АДс	-0,14	0,11	-0,97	0,06	0,03
2	АДд	-0,15	0,18	-0,97	0,13	-0,06
3	УОК	0,99	0,08	0,26	0,11	-0,17
4	МОК	1,00	-0,21	0,06	-0,12	-0,04
5	ОПСС	-0,91	-0,28	0,24	0,06	-0,15
6	Тизг.	0,33	-0,31	0,07	0,71	-0,20
7	Визг.	0,99	0,16	0,18	-0,00	-0,12
8	РЛЖ	0,93	-0,46	0,19	-0,23	-0,13
9	ЦОК	0,68	0,35	0,01	-0,25	0,42
10	АМО	-0,05	-0,82	0,24	0,14	-0,22
11	ΔХ	0,06	0,92	0,03	0,07	-0,07
12	ИН	-0,23	-0,80	0,11	0,11	-0,02
13	рСО ₂	0,06	-0,61	-0,15	-0,12	-0,04
14	Гематокрит	0,20	-0,05	0,18	-0,45	-0,10
15	Глюкоза	-0,17	0,46	0,37	0,50	0,13
16	Белок	-0,30	0,49	-0,10	0,36	-0,36
17	Щелочная фосфатаза	0,14	-0,54	-0,01	0,23	-0,26
18	Холестерин	-0,26	-0,02	0,42	-0,60	-0,09
19	Палочкоядерные нейтрофилы	0,04	0,03	-0,08	-0,88	0,07
20	Сегментоядерные нейтрофилы	-0,26	0,07	-0,05	0,84	0,47
21	Моноциты	0,65	0,05	0,14	-0,40	-0,43
22	Лимфоциты	0,01	-0,17	-0,14	-0,12	-0,76

ВНС. Функциональная перестройка ведущих систем в данном случае направлена на адаптацию организма к новым условиям (химический стресс) существования.

Появление во втором факторе общего белка указывает на усиление процессов катаболизма в условиях стресса химической этиологии. О наличии стрессовой реакции в свою очередь указывают признаки, вошедшие в III и V факторы, – это холестерин, глюкоза и лимфоциты.

Сопоставление данных лабораторно-инструментального исследования с клиническим течением острой химической болезни показало, что формирующаяся функциональная система отражает в основном приспособительные реакции, направленные на активацию адаптационных резервов и не требует проведения активных лечебных мероприятий.

При угнетении сознания до оглушения наблюдается некоторое увеличение количества показателей, участвующих в патологическом процессе (табл. 3). Однако у детей раннего возраста по-прежнему лидирующее значение в формировании ответной

реакции принадлежит ССС.

Усиливаются факторные нагрузки на показатели, характеризующие работу сердца и свидетельствующие об усилении функциональной нагрузки на миокард. Возрастает заинтересованность ВНС в формировании приспособительной ответной реакции на этом этапе. В патологический процесс вовлекается и система дыхания (изменение процессов газообмена), на что указывает присутствие в I факторе показателя pO_2 и сатурации в IV и V факторах. Также на этой стадии происходят и метаболические перестройки в организме в IV факторе (ВЕ с нагрузкой 0,72 и HCO_3 с нагрузкой 0,75). Изменяется реология крови, о чем косвенно свидетельствуют такие показатели, как гемоглобин, гематокрит и эритроциты, вошедшие в I и II факторы.

Таким образом, функциональная система, формирующаяся при угнетении сознания до оглушения, может расцениваться как компенсаторная. Но при этом для обеспечения гомеостатического равновесия организма, произошедшего вследствие сдвига гомеостатических констант в компонентах данной системы, тре-

Таблица 3

Факторная структура картины острого отравления ПФС у больных группы 2

№	Показатели	Факторы				
		I	II	III	IV	V
1	ЧСС	-0,29	-0,12	-0,67	-0,31	0,05
2	САД	-0,05	0,13	0,48	0,02	0,42
3	УОК	0,96	0,00	0,05	0,20	-0,09
4	МОК	0,99	-0,04	0,09	0,25	-0,10
5	ОПСС	-0,90	-0,11	-0,05	-0,29	0,09
6	Визг.	1,00	0,09	-0,02	-0,03	0,04
7	РЛЖ	1,00	0,20	0,01	-0,04	-0,01
8	ЦОК	0,50	0,69	-0,02	0,02	-0,12
9	Мо	-0,41	-0,43	0,68	0,44	-0,05
10	АМо	-0,70	-0,13	-0,69	-0,42	0,05
11	ΔХ	-0,15	-0,08	0,12	1,00	-0,08
12	ИН	-0,27	0,03	-0,51	-0,91	0,04
13	рН	-0,53	0,22	-0,12	0,27	0,24
14	pO_2	-0,56	0,25	-0,39	-0,16	0,69
15	Сатурация	-0,02	-0,24	-0,01	0,55	0,97
16	HCO_3	-0,30	0,30	0,04	0,72	0,14
17	ВЕ	0,28	0,29	0,12	0,75	-0,09
18	Гемоглобин	0,58	-0,48	-0,06	0,10	0,37
19	Гематокрит	-0,46	-0,00	-0,12	-0,07	0,35
20	Эритроциты	0,06	0,76	0,12	0,05	0,11
21	Глюкоза	-0,36	0,26	0,76	-0,34	-1,00
22	Сегментоядерные нейтрофилы	-0,64	0,20	0,12	0,02	-0,09
23	Лимфоциты	0,64	-0,28	-0,15	-0,18	-0,15
24	Моноциты	0,45	0,27	-0,47	0,55	0,37

Таблица 4

Факторная структура картины острого отравления ПФС у больных группы 3

№	Показатели	Факторы				
		I	II	III	IV	V
1	АДс	-0,32	-0,19	0,53	-0,27	0,18
2	АДл	-0,08	0,03	0,20	-0,18	0,78
3	САД	-0,17	-0,02	0,32	-0,23	0,72
4	УОК	0,97	0,25	-0,08	-0,01	0,23
5	ОПСС	-0,99	-0,25	-0,01	-0,07	-0,05
6	Твзг.	0,86	0,17	-0,13	-0,07	0,08
7	Увзг.	1,00	-0,22	-0,03	0,10	-0,01
8	РЛЖ	0,96	-0,33	-0,25	-0,25	-0,08
9	ЦОК	0,91	-0,06	-0,26	0,26	-0,02
10	Мо	-0,34	-0,70	0,05	0,04	-0,01
11	АМо	-0,05	0,95	0,08	-0,02	-0,11
12	ΔХ	0,16	-0,90	0,01	0,04	0,01
13	ИН	0,03	0,94	0,13	0,07	0,04
14	рСО ₂	0,03	-0,45	0,08	-0,04	0,70
15	НСО ₃	0,24	-0,24	0,10	0,22	0,71
16	ВЕ	0,20	-0,30	0,06	0,24	0,73
17	Гемоглобин	-0,69	-0,05	0,19	-0,21	-0,18
18	Гематокрит	0,29	-0,05	0,59	-0,06	0,04
19	Эритроциты	-0,73	-0,02	0,15	-0,05	-0,18
20	Калий	-0,33	0,51	-0,08	-0,14	0,25
21	Хлориды	0,61	-0,06	0,06	-0,28	-0,09
22	Осмолярность	0,77	0,02	-0,04	-0,12	-0,11
23	Лактат	0,04	0,52	0,14	0,01	-0,40
24	Глюкоза	-0,05	-0,63	-0,08	0,02	0,46
25	Белок	-0,21	0,31	0,71	0,03	0,03
26	Альбумин	0,05	-0,24	-0,32	0,51	-0,22
27	Билирубин	0,11	-0,21	0,11	0,70	-0,20
28	АСТ	0,47	0,08	-0,10	-0,21	0,35
29	АЛТ	0,01	0,08	-0,54	-0,03	0,25
30	Щелочная фосфатаза	-0,21	0,48	0,28	-0,08	-0,30
31	Лейкоциты	0,57	-0,17	-0,02	0,11	0,06
32	Палочкоядерные нейтрофилы	0,06	-0,30	-0,56	-0,29	-0,02
33	Моноциты	-0,13	0,25	0,79	-0,16	-0,13
34	ЛИИ	-0,03	0,06	0,06	-0,07	0,87

Факторная структура картины острого отравления ПФС у больных группы 4

№	Показатели	Факторы				
		I	II	III	IV	V
1	Экспозиция	0,46	0,16	-0,33	-0,24	0,40
2	АДе	0,46	0,25	0,22	0,10	0,31
3	ПД	0,59	0,05	0,47	-0,14	0,10
4	УОК	0,63	-0,43	0,32	0,03	0,07
5	МОК	0,44	-0,86	0,32	-0,04	-0,01
6	ОПСС	-0,54	0,71	-0,40	-0,04	-0,02
7	Тизг.	-0,03	-0,91	0,59	0,07	-0,16
8	Визг.	1,00	-0,22	0,11	0,04	-0,03
9	РЛЖ	1,00	-0,22	0,10	0,02	-0,03
10	ЦОК	0,15	-1,00	-0,05	-0,03	0,07
11	Мо	0,67	0,69	-0,13	0,04	0,29
12	АМо	0,29	-0,98	-0,15	0,03	-0,01
13	ΔХ	-0,46	0,66	0,16	-0,28	0,61
14	ИН	0,26	-1,00	-0,08	-0,01	0,09
15	pCO ₂	-0,46	0,51	-0,01	-0,42	-0,45
16	НСО ₃	-0,48	0,35	-0,01	-0,60	-0,48
17	ВЕ	-0,47	0,39	-0,12	-0,61	-0,51
18	Сатурация	-0,03	-0,03	1,00	0,05	-0,19
19	Гемоглобин	0,74	0,48	0,11	0,19	-0,02
20	Гематокрит	0,58	0,53	0,13	0,03	0,07
21	Калий	-0,09	0,09	-0,04	-1,00	0,07
22	Натрий	-0,06	0,04	-0,04	-1,00	0,10
23	Кальций	-0,02	0,26	0,10	-0,09	0,67
24	Осмолярность	0,04	-0,05	0,13	-0,34	0,79
25	Лактат	0,00	-0,03	0,15	0,04	0,89
26	Глюкоза	0,03	0,13	-0,01	0,45	0,63
27	Белок	-0,29	0,86	-0,28	-0,43	-0,09
28	Альбумин	-0,31	0,63	-0,46	-0,66	0,01
29	Билирубин	0,09	0,46	-0,70	-0,60	-0,04
30	АЛТ	0,61	0,61	-0,02	0,52	-0,24
31	АСТ	0,54	0,70	-0,27	-0,60	0,03
32	Щелочная фосфатаза	-0,72	-0,70	-0,05	-0,52	0,02
33	Холестерин	0,59	-0,19	-0,29	0,28	0,27
34	Мочевина	-0,64	-0,32	-0,34	-0,45	-0,13
35	Креатинин	0,60	0,76	-0,51	-0,13	0,11
36	Лейкоциты	0,57	-0,17	-0,02	0,11	0,06
37	Палочкоядерные нейтрофилы	-0,53	-0,10	0,16	-0,27	-0,19
38	Сегментоядерные нейтрофилы	-0,27	0,45	-0,78	0,01	-0,19
39	Моноциты	0,02	-0,18	0,77	0,07	-0,19
40	Лимфоциты	0,36	-0,33	0,63	0,13	0,02
41	ЛИИ	0,23	0,05	-0,81	0,10	-0,29

буется большее число действующих факторов – так называемых «субсистем». То есть, для достижения устойчивых адаптивных процессов необходима значительная мобилизация физиологических резервов с усилением энергетических затрат.

Соответственно, на этом этапе заболевания больным требуется усиление естественных процессов детоксикации, к которым относятся форсированный диурез и очищение ЖКТ. Необходимо также включение метаболической терапии для предупреждения развития энергодефицита клеток различных функциональных структур организма.

В таблицах 4 и 5 представлена функциональная структура картины острого отравления при глубоких расстройствах сознания.

Из таблиц видно, что при сопоре происходит дальнейшее увеличение показателей, вовлекаемых в токсический процесс. Факторная картина становится более мозаичной, усиливаются факторные нагрузки на некоторые уже имеющиеся показатели и появляются признаки, указывающие на нарастание процессов эндогенной интоксикации (АЛТ, АСТ, ЛИИ). То есть отмечается возрастание функциональной нагрузки на естественные детоксикационные системы и поэтому в некоторых случаях к вышеуказанным лечебным мероприятиям необходимо подключение методов искусственной детоксикации. При этом компенсаторно-приспособительные процессы, происходящие в организме ребенка, ведут либо к формированию иной новой функциональной системы, либо поддерживают стабильность существующей функциональной системы и могут рассматриваться как стадия субкомпенсации.

При тяжелых отравлениях ПФС, сопровождающихся глубокими расстройствами сознания (кома), у детей отмечается более значительное увеличение количества признаков – с 34 до 41 (табл. 5).

Большинство параметров гомеостаза несут достаточно высокие факторные нагрузки и входят в состав первых трех факторов, что говорит об истощении компенсаторных возможностей. На данном этапе болезни в процессе формирования ответа задействованы все «субсистемы» и не наблюдается какой-либо доминирующей системы поддержания гомеостаза.

Высокие факторные нагрузки на показатели, характеризующие функциональное состояние печени (билирубин, печеночные трансаминазы) и почек (мочевина, креатинин), по нашему мнению, указывают на формирование гепато- и нефропатии у наблюдаемых нами пациентов. Усиливаются сдвиги в пластических процессах (нарушение белкового и углеводного обмена). То есть у пациентов при коме отмечается истощение естественных детоксикационных систем организма.

Учитывая клинические результаты и факторную картину, становится очевидно, что функционально-структурная архитектура данной системы носит нестабильный характер. Это угрожает срывом адаптации и развитием состояния декомпенсации. В сложившейся ситуации для поддержания целостности функциональной системы, обеспечивающей стабилизацию гомеостаза, больным требуется обеспечение адекватного протезирования нарушенных витальных функций (искусственная вентиляция легких, гемодинамическая поддержка). Требуется полноценная фармакологическая и метаболическая коррекция сформировавшихся системных дисфункций для исключения возможности развития критических изменений гомеостаза. На этом этапе болезни больным необходимо существенное усиление процессов естественного очищения организма в сочетании и становится

необходимым применение методов искусственной детоксикации (гемодиализация, гемосорбция, плазмаферез).

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что системный ответ организма ребенка при остром химическом воздействии может рассматриваться как динамический процесс, в основе которого лежит формирование специальной функциональной системы реагирования, а компенсаторно-приспособительные изменения с их динамикой и физиологическими механизмами определяются состоянием ЦНС. При этом системная оценка формирующихся изменений в организме позволяет выделить ведущие системы в процессе реализации ответной реакции, а также последовательность их включения на разных этапах заболевания. Это дает возможность врачу эффективно влиять на отдельные звенья сформировавшейся функциональной системы, ускоряя приспособление организма к новым условиям существования, и осуществлять дифференцированный подход к назначению детоксикационной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Осталенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г., Пугачев А.Н. Проблемы стандартизации токсикологической помощи населению при острых отравлениях химической этиологии. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2012. – № 11. – С. 9–14.
2. Голева О.П., Филиппов С.И., Сабаяев А.В. Этиологические аспекты заболеваемости населения города Омска по числу госпитализированных больных в результате острых отравлений химической этиологии за 2001–2010 гг. Токсикологический вестник, 2012. – № 2. – С. 2–5.
3. Бадюгин И.С. Экстремальная токсикология: практическое руководство под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Лужников Е.А. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник для врачей. 2-е изд. пер. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 472 с.
5. Савченко В.П., Савченко Т.В. Терапия критических состояний. Стратегия и тактика. М.: Граница; 2004. – 320 с.
6. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. Екатеринбург: Чароид, 2001. – 182 с.
7. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 176 с.
8. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 576 с.: ил.
9. Суходолова Г.Н., Лужников Е.А. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы у детей. М.: Медпрактика-М, 2002. – 132 с.
10. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Ельков А.Н., Годков М.М., Клычникова Е.В. и др. Роль окислительного стресса в системном ответе организма при острых отравлениях психотропными препаратами и веществами прижигающего действия, Токсикологический вестник, 2013. – №1.:7-14
11. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 300 с.
12. Страхов С.И. Особенности адаптационно-компенсаторных реакций организма при острых отравлениях психотропными средствами у детей // Лужникова Е.А. Неотложная клиническая токсикология: руководство для врачей. М.: Медпрактика-М, 2007. – С. 42–49.
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974, 2. – P. 81–84.
14. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело, 1941. №1. – С. 31–35.
15. Ельков А.Н., Ильяшенко К.К., Гольдфарб Ю.С. Опыт применения факторного анализа в клинической токсикологии. Препринт института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН. 2005, 127. – С. 32.
16. Куценко С.А. Основы токсикологии. Научно-методическое издание. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.: ил.
17. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. М.: Медицина, 2000. – 434 с.

REFERENCES:

1. Ostapenko YU.N., Litvinov N.N., P.G. Rozhkov, Pugachev A.N. Problems of standardization of toxicological assistance to the population in acute poisonings of chemical etiology. Problems of standardization in health care, 2012. 11. – P. 9–14 (in Russian).
2. Goleva O.P., Filippov S.I., Sabayev A.V. Etiological aspects of population morbidity in Omsk on the number of hospitalized patients from acute poisonings of chemical etiology for 2001–2010. Toxicological messenger, 2012. 2. – P. 2–5 (in Russian).
3. Badyugin I.S. An extremal toxicology: Practical Guide ed. E.A. Luzhnikova M: GEOTAR-media, 2006 (in Russian).
4. Luzhnikov E.A. Emergency treatment of acute poisoning and endotoxicosis. A Handbook for Physicians. 2nd ed. per. and add. M: JSC «Medical News Agency», 2010 (in Russian).
5. Savchenko V.P., Savchenko T.V. Therapy of critical states. The strategy and tactics. M: Border, 2004 (in Russian).
6. Dagayev V.N., Luzhnikov E.A., Kazachkov V.I. Clinical toxicometry acute poisoning. Yekaterinburg: Charoid, 2001 (in Russian).
7. Ilyashenko K.K. Luzhnikov E.A. Toxic damage to the respiratory system in acute poisoning. M: MEDPRAKTIKA-M, 2004 (in Russian).
8. Luzhnikov E.A. Sukhodolova G.N. Clinical Toxicology: a textbook. 4th ed., Rev. and add. M: JSC «Medical News Agency», 2008 (in Russian).
9. Sukhodolova G. N., Luzhnikov E.A. Toxic damage to the cardiovascular system in children. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2002 (in Russian).
10. Belova M.V., Ilyashenko K.K. Luzhnikov E.A., Elkov A.N, Godkov M.M., Klychnikova E.V. et al. The role of oxidative stress in the system response of the organism in acute poisoning with psychotropic drugs and substances of cauterants. Toxicological Vestnik. 2013, 1 (in Russian).
11. Alekhnovich A.V., Ivanov V.B., Ilyashenko K.K. Compensatory mechanisms and adaptive processes in acute poisoning with psychotropic drugs. M: Your printing partner, 2010 (in Russian).
12. Strakhov S.I. Features adaptive-compensatory reactions in acute poisoning psychotropic drugs in children. In.: EA Luzhnikova Emergency Clinical Toxicology: A Guide for Physicians. M.: Medpraktika-M, 2007 (in Russian).
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, 1974, 2. – P. 81–84 (in English).
14. Kalf -Kalif Ya.Ya. About the leukocyte index of intoxication and its practical significance. Medical business. 1941, 1. – P. 31–5 (in Russian).
15. Elkov A.N., Ilyashenko K.K., Goldfarb Yu.S. Experience in the use of factor analysis in clinical toxicology. Pre-print of institute of applied mathematics of M. V. Keldysh of the Russian Academy of Sciences, 2005, 127. – P. 32 (in Russian).
16. Kutsenko S.A. Basics of toxicology. Scientific and methodical edition. SPb: JSC Publishing House Volume, 2004 (in Russian).
17. Luzhnikov E.A. Kostomarov L.G. Acute poisoning. M: Medicine, 2000.

L.A. Kovalenko, E.A. Luzhnikov, G.N. Sukhodolova, A.N. Elkov

Systemic analysis of the organism response at poisonings with psychopharmacological preparations in early age children

State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», RF Ministry of Health, 123995, Moscow, Russian Federation

A systemic examination using cluster analysis was performed of clinical and laboratory data from case-records of 1 to 5 year old 192 children who received medical treatment for acute poisoning with psychopharmacological preparations at a children's toxicological center.

Investigations conducted showed that a systemic assessment of nascent changes in the organism allows to identify dominant systems in the process of the response realization as well as sequence of their triggering at different disease stages. It makes it possible to physicians to influence more effectively individual parts of the functional system developed, and by this speeding up the adaptation of the organism to new existence conditions and to perform a differential approach to the prescription of detoxification therapy.

Key words: cluster analysis, functional system, poisonings in children, systemic response.

Материал поступил в редакцию 18.11.2013 г.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ И ВИЧ-ИНТОКСИКАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

В.К. Макаров,
М.В. Гурьянова

Тверская государственная медицинская академия,
170100, г. Тверь

Проведено определение и изучение в сравнительном плане влияния алкогольной и ВИЧ-интоксикации на состояние биологических мембран, используя данные спектра фосфолипидов сыворотки крови.

Исследованы показатели липидного спектра сыворотки крови у 50 здоровых лиц, 50 больных алкоголизмом и 50 больных 3-й стадией ВИЧ-инфекции длительностью до 5 лет. Все обследованные лица были в возрасте от 20 до 55 лет.

Алкогольная и ВИЧ-интоксикация вызывают во многом сходное изменение состояния биологических мембран. Наблюдается повышение проницаемости мембран и развитие холестаза.

Механизм деструкции биологических мембран при алкогольной и ВИЧ-интоксикации различен. При алкогольной интоксикации разрушение мембран может происходить за счёт возрастания активности фосфолипаз под воздействием алкоголя, а при ВИЧ-интоксикации – за счёт снижения их активности.

В целом характерным для больных ВИЧ-инфекцией 3-й стадии является внутripеченочный холестаз.

Ключевые слова: алкоголизм, ВИЧ-инфекция, интоксикация.

Введение. В настоящее время ВИЧ-инфекция является одним из самых распространенных заболеваний и официально зарегистрирована во всех странах мира [4]. Начиная с 2003 года в странах Восточной Европы и, в частности, в России эпидемия ВИЧ-инфекции распространялась стремительнее, чем в других странах мира [8].

В Тверской области остается стабильно высоким уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией [1]. По состоянию на 01.01.2013 зарегистрировано 8 782 случая ВИЧ-инфекции среди жителей региона. В прошедшем, 2012 году отмечено некоторое снижение темпов прироста новых случаев ВИЧ-инфекции, по сравнению с предыдущим 2011 годом, однако уровень заболеваемости остается неизменно высоким.

Известно, что длительный прием токсических доз алкоголя нарушает процессы стабилизации клеточных и внутриклеточных мембран, нарушая обмен фосфолипидов. Недостаток фосфолипидов нарушает структуру мембран и способствует фиброгенезу [6, 10].

Сведений в литературе о влиянии интоксикации при ВИЧ-инфекции на состояние биологических мембран, особенно на ранних стадиях развития болезни, обнаружить не удалось.

Цель нашей работы заключалась в определении влияния алкогольной и ВИЧ-интоксикации на состояние биологических мембран, используя данные спектра фосфолипидов сыворотки крови.

Материалы и методы. Нами были исследованы показатели липидного спектра сыворотки крови у 50 здоровых лиц, 50 больных алкоголизмом и 50 больных 3-й стадией ВИЧ-инфекции длительностью до 5 лет. Все обследованные лица были в возрасте от 20 до 55 лет.

Больные алкоголизмом были выбраны в качестве эталона токсического воздействия на организм. Сходное токсическое поражение организма могло наблюдаться в результате разрушения клеток под действием вируса ВИЧ.

При диагностике алкоголизма была использована классификация А.А. Порт и И.Н. Пятницкой [8], где ведущими критериями диагноза алкоголизм являлось повышение толерантности, развитие психической и физической зависимости от алкоголя.

Деструкцию мембран определяли на основе разработанного В.К. Макаровым [5] коэффициента $\text{ФХ}^2/\text{СМ} \times \text{ЛФЛ}$. Данный коэффициент является производным двух показателей:

- 1) коэффициента $\text{СМ}/\text{ФХ}$, который показывает уменьшение липидной «жидкости» мембран, то есть увеличение её проницаемости [2];
- 2) коэффициента $\text{ФХ}/\text{ЛФХ}$, указывающего на снижение активности эндогенных фосфолипаз, накопление лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на мембранах и их деструкцию [3].

Холестаз определяли по значениям соотношения общих фосфолипидов к свободному холестерину ($\text{ФЛ}/\text{СХ}$).

Макаров Виктор Константинович (Makarov Victor Konstantinovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Тверской государственной медицинской академии, г. Тверь, Makarov.Tver@mail.ru
Гурьянова Мария Викторовна (Gurjanova Maria Viktorovna), кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Тверской государственной медицинской академии, г. Тверь, GurjanovaM@list.ru

Липиды выделяли по Фолчу [11] и фракционировали модифицированным методом, позволяющим количественно определить минорные липидные компоненты сыворотки крови (например, лизопродные фосфолипидов) одновременно с основными липидными фракциями. Процентное содержание отдельных липидных фракций устанавливали денситометрически с использованием аппаратного денситометра Shimadzu CS-9000 [7].

Общие липиды (ОЛ) определяли по Маршу [12]. Изучено относительное и абсолютное содержание следующих фракций липидов: свободного холестерина (СХ), свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ), эфиров холестерина (ЭХ), фосфолипидов (ФЛ) и их фракций – суммарных лизофосфолипидов, (ЛФЛ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ).

Результаты и обсуждение. При изучении соотношения основных форм фосфолипидов к их диацильным аналогам было выяснено, что группа больных алкоголизмом отличалась от здоровых лиц (таблица) более низкими значениями коэффициентов ФХ/ЛФЛ, ФЛ/СХ и ФХ²/СМ х ЛФХ. Соотношение СМ/ФХ – напротив, было выше у больных алкоголизмом, а не у здоровых лиц.

Больные ВИЧ-инфекцией отличались от здоровых лиц большими значениями соотношений СМ/ФХ и более низкими – ФЛ/СХ. По уровню ФЛ/ЛФЛ и ФХ²/СМ х ЛФХ достоверных различий не обнаружено.

Сопоставление цифровых значений коэффициентов у больных ВИЧ-инфекцией и больных алкоголизмом (пример хронической интоксикации) показало, что соотношение ФХ/ЛФЛ (повышение показывает степень снижения активности эндогенных фосфолипаз) было ниже у больных алкоголизмом. То есть активность эндогенных фосфолипаз у больных алкоголизмом повышалась, а у больных ВИЧ-инфекцией снижалась.

Показатель липидной «жидкости» СМ/ФХ, а следовательно, и проницаемости мембран у больных алкоголизмом и ВИЧ-инфекцией были практически одинаковы, но выше, чем у здоровых лиц. Коэффициент гепатодеструкции ФХ²/СМ х ЛФХ

был ниже у больных алкоголизмом, а СМ/ФХ практически одинаков в обеих сравниваемых группах.

Более низкие значения коэффициента ФХ/ЛФХ и ФХ²/СМ х ЛФХ у больных с алкогольной интоксикацией, по сравнению с нормой, указывают на возрастание активности фосфолипаз под воздействием алкоголя.

У больных с ВИЧ-интоксикацией, напротив, активность эндогенных фосфолипаз снижалась, что может приводить к накоплению на биологических мембранах лизофосфолипидов, их деструкции, расслоению мембранного геля на несколько фаз, изменению температуры перехода и, как результат, к существенной деструкции биологических мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток.

Близкие значения коэффициентов СМ/ФХ указывают на то, что проницаемость мембран при обоих патологических состояниях увеличивается.

Однонаправленные изменения значений коэффициента ФЛ/СХ в сторону снижения, вероятно, связаны с тем, что алкогольная и ВИЧ-интоксикация вызывают холестаза.

Выводы. 1. Алкогольная и ВИЧ-интоксикация вызывают во многом сходное изменение состояния биологических мембран. Наблюдается повышение проницаемости мембран и развитие холестаз.

2. Механизм деструкции биологических мембран при алкогольной и ВИЧ-интоксикации различен. При алкогольной интоксикации разрушение мембран может происходить за счёт возрастания активности фосфолипаз под воздействием алкоголя, а при ВИЧ-интоксикации, напротив, как результат снижения их активности.

Таблица

Значения соотношений фосфатидилхолина к лизофосфатидилхолину, сфингомиелина к фосфатидилхолину, фосфолипидов к свободному холестерину и коэффициента ФХ²/СМ х ЛФХ у здоровых лиц, больных острым вирусным гепатитом В, алкоголизмом и ВИЧ-инфекцией в 3-й стадии

Сравниваемые группы	n	Коэффициенты			
		ФХ/ЛФЛ	СМ/ФХ	ФЛ/СХ	ФХ ² /СМ х ЛФЛ
Здоровые лица	50	1,3±0,1	0,6±0,01	1,4±0,1	2,1±0,1
Больные алкоголизмом	50	1,1±0,01 ¹	0,7±0,01 ³	1,0±0,01 ³	1,6±0,01 ³
Больные ВИЧ	30	1,4±0,4	0,7±0,02 ³	0,9±0,03 ³	2,1±0,08
P		<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примечания. P – достоверность различий между больными ВИЧ (группа 2) и больными алкоголизмом; ^{1,2,3} – достоверность различий в группах со здоровыми лицами (1 – P<0,05, 2 – P<0,01, 3 – P<0,001).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Тверской области за 2009 г. – 2009. – 170 с.
2. Гури́н В.И. Обмен липидов при гипертермии, гипотермии и лихорадке. Минск, 1986. – С. 32.
3. Кучаренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. Киев. – 1985. – С. 163.
4. Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Буровцева Е.В., Нарсия Р.С., Покровский В.В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции

- в регионах Российской Федерации в 2007 году // Эпидемиол. и инфекц. болезни, 2008. – № 3. – С. 7–12.
5. Макаров В.К. Способ диагностики хронических заболеваний печени // Изобретения. Полезные модели, 2001. – № 14. – С. 482.
 6. Макаров В.К. Алкоголь, HBV-инфекция и состояние биологических мембран. – Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии, 2006. – № 4. – С. 44–45.
 7. Макаров В.К., Рясенский Д.С.

- Фосфолипиды сыворотки крови и мембран лимфоцитов при остром вирусном гепатите В и токсическом гепатите // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 4. – С. 525–529.
8. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // Эпидемиол. и инфекц. болезни, 2008. – № 3. – С. 4–7.
 9. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. – Л.: Медицина, 1973. – 368 с.
 10. Хазанов А.И. Новое в изучении

- патогенеза и лечении алкогольной болезни печени: Тезисы докладов 8-й Росс. конф. Гепатология сегодня. – М., 2003. – С. 4–8.
11. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. biol. Chem., 1957. – V. 226, P. 497–509.
 12. Marsh J.B., Weinstein P.B. Single charring methods for determination of Lipids. J. Lip., 1966. – V. 7. – P. 574–576.

REFERENCES:

1. State report. About sanitary-epidemiological conditions in Tver proviens for 2009. – 2009, 170 p. (in Russian).
2. Gurin V.I. The lipid exchange at hyperterm, hypoterm and fever. Minsk. – 1986. – P. 32. (in Russian).
3. Kutcharenko N.E., Vasilyev A.N. Lipids. Kiev, 1985. – P. 163. (in Russian).
4. Ladnaya N.N., Sokolova E.V., Urin O.G., Kravchenko A.V., Burvtcheva E.V., Narsia R.S., Pokrovsky V.V. Development of epidemic of a HIV-

- infection in regions of Russian Federation in 2007 // Epidemiol. and infectious. Diseases, 2008. – № 3. – P. 7–12. (in Russian).
5. Makarov V.K. A way of diagnostics of chronic diseases of a liver // Invention. Useful models, 2001. – № 14. – P. 482. (in Russian).
 6. Makarov V.K. Alcohol, HBV-infection and condition of biological membranes. – Questions of biological medical and pharmaceutical chemistry, 2006. – № 4. – P. 44–45. (in Russian).
 7. Makarov V.K., Riasensky D.S.

- Blood phospholipids and limphositic membranes at acute viral hepatitis B and toxic hepatitis // Biomedical chemistry, 2009. – V. 55, №. 4. – P. 525–529. (in Russian).
8. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS in Russia: a situation and forecast // Epidemiol. and infectious. Diseases, 2008. – № 3. – P. 4–7. (in Russian).
 9. Portnov A.A., Piatnitskay I.N. Clinic of alcoholism. L.: Medicine, 1973. – 368 p. (in Russian).
 10. Chazanov A.I. New in study

- of pathogenesis and treatment of alcoholic diseases of a liver: the theses of the reports 8-th Russ. conf. Hepatology today. M., 2003. – P. 4–8. (in Russian).
11. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. biol. Chem., 1957. – V. 226, P. 497–509.
 12. Marsh J.B., Weinstein P.B. Single charring methods for determination of Lipids. J. Lip., 1966. – V. 7, P. 574–576.

V.K. Makarov, M.V. Gurianova

Influence of alcoholic and HIV-intoxications on the status of biological membranes

Federal Budgetary Educational Institution «Tver State Medical Academy», Ministry of Health of the Russian Federation, 170100, Tver, Russian Federation

The purpose of the work consisted in comparing the influence of alcoholic and HIV-intoxications on the status of biological membranes, using data of the blood serum phospholipid spectrum. Parameters of blood serum lipid spectrum were investigated in 50 healthy persons, 50 alcoholic patients and 50 patients with 5 year duration of HIV-infection stage 3. All observed persons were at the age of 20 to 55 years. Alcoholic and HIV-intoxications cause in many respects similar changes in the status of biological membranes. An increased permeability of membranes and the development of cholestasis are observed. The mechanism of the biological membranes destruction at alcoholic and HIV-intoxications is different. At alcoholic intoxication the destruction of membranes can be caused by an increased activity of phospholipases under influence of alcohol, and at HIV-intoxication, on the contrary, on account of their decreased activity. On the whole, intrahepatic cholestasis is representative in HIV- infected patients with stage 3.

Key words: alcoholism, HIV-infection, intoxication.

Материал поступил в редакцию 19.11.2013 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ТИТАНА И ЕГО МАКРОАНАЛОГА В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Ю. Бочарова,
М.С. Срослов,
Л.П. Точилкина,
Н.В. Ходыкина,
Б.Н. Филатов

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены,
токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г.
Волгоград

В двухмесячном эксперименте на нелинейных белых крысах-самцах изучена системная пероральная токсичность водных дисперсий порошка нанодиоксида титана, содержащего смесь частиц рутильной и анатазной модификаций, и его макроаналога – химического реактива «Титан (IV) окись «ХЧ». Установлено, что при введении в равной массовой дозе 100 мг/кг/день нанодиоксид титана вызывает на уровне целостного организма меньшее количество неблагоприятных сдвигов.

Ключевые слова: диоксид титана, наночастицы, микрочастицы, системная токсичность.

Введение. Растущий интерес к нанотехнологиям связан с обнаружением у наноматериалов необычных физико-химических свойств, отличных от присущих тем же веществам в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий, что объясняется проявлением в наносостоянии так называемых квантово-механических эффектов при доминирующей роли поверхностей раздела [1, 2]. Существование очевидных различий в оптических, электрических, каталитических и механических свойствах не позволяет исключить, что эти различия распространяются и на их биологическую активность, и потому утверждающееся в токсикологии мнение о повышенной токсичности наноматериалов и возрастании токсичности наночастиц (НЧ) с уменьшением их размера нельзя считать безосновательным. Эти опасения, безусловно, подкрепляются результатами токсикокинетических исследований, доказывающих большую проникающую способность НЧ меньшего размера, которая ассоциируется с потенциально большей биоагрессивностью [3]. Однако на организменном уровне эта точка зрения пока не имеет достаточных подтверждений.

Действительно, повышение системной токсичности наночастиц в сравнении с частицами микрометрового диапазона экспериментально доказано лишь для немногих веществ, например, для оксида железа (магнетита) [4]. Для других соединений выводы чаще неопределенны [5, 6]. Для нанораз-

мерных объектов также наряду с размерно-обусловленными эффектами описаны изменения, не подчиняющиеся такой зависимости [7]. Отдельные сравнительные исследования демонстрируют возможность развития как противоположных [8], так и парадоксальных [9, 10] эффектов. В результате ключевой вопрос о характере и степени изменения системной токсичности соединений при переведении их в наноформы продолжает оставаться открытым.

Цель исследования. В свете вышеизложенного представлялось интересным обратиться к одному из российских (как, впрочем, и зарубежных) технологических приоритетов [11] – нанодиоксиду титана – и провести изучение его системной токсичности в сравнении с макроаналогом.

Материалы и методы исследования. Объектом изучения служил образец нанопорошка диоксида титана (ДТ) с размером частиц 40 ± 3 нм (смесь рутила и анатаза), синтезированный методом сжигания тетрахлорида титана в воздушной плазме (фирма «ПЛАЗМОТЕРМ», г. Москва). В токсикологических экспериментах применяли дисперсию исходного образца, полученную ex tempore разведением порошка деионизованной водой. Агрегацию наночастиц предотвращали сонификацией раствора в ультразвуковой ванне. Препаратом сравнения (макроаналогом) служил химически чистый (ХЧ) реактив «Титан (IV) окись» (ТУ 6-09-05-1186-82)

Бочарова Людмила Юрьевна (Bocharova Lyudmila Yur'evna), научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, г. Волгоград, niigtpr@rihtop.ru

Срослов Михаил Сергеевич (Sroslov Mikhail Sergeevich), научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, г. Волгоград, niigtpr@rihtop.ru

Точилкина Людмила Петровна (Tochilkina Lyudmila Petrovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лекарственной безопасности ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, г. Волгоград, tochilkina@rihtop.ru

Ходыкина Нина Владимировна (Khodykina Nina Vladimirovna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, г. Волгоград, niigtpr@rihtop.ru

Филатов Борис Николаевич (Filatov Boris Nikolaevich), доктор медицинских наук профессор, директор ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, г. Волгоград, filatov@rihtop.ru

с размером частиц более 200 нм, водную дисперсию которого готовили по аналогичной схеме.

В качестве биомодели использовали самцов нелинейных белых крыс общей численностью 60 особей. Исследования проводились в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (приказ МЗ России №708н от 23 августа 2010 г.). Рабочие растворы нанодиоксида титана (наноTiO₂) или его макроаналога (макроTiO₂) в дозе 100 мг/кг/день [12] вводили крысам внутривентрикулярно при помощи зонда из расчёта 1,0 мл на 100 г массы тела. Продолжительность субхронического эксперимента составляла 2 месяца. Животные, служившие параллельным контролем, ежедневно получали растворитель в эквивалентном объеме.

Инструментальные обследования крыс по физиологическим, гематологическим и биохимическим показателям проводили дважды с интервалом в один месяц, патоморфологическую оценку состояния внутренних органов подопытных крыс – по окончании эксперимента. Животных (половина крыс из каждой группы), экспонированных препаратами в течение месяца, после обследования выводили из эксперимента и подвергали эвтаназии.

Функциональное состояние организма анализировали с применением интегральных тестов: масса тела; СПП, ЧСС, мышечная сила, поведенческие реакции (в автоматизированной системе регистрации и идентификации поведенческих актов «LABORAS», «Metris», Нидерланды), морфологический состав крови.

Нарушения метаболизма оценивали на основании анализа изменений основных биохимических показателей сыворотки крови, включавших содержание общего белка, альбумина, глюкозы, триглицеридов, холестерина, мочевины, креатинина, молочной и пировиноградной кислот, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ и ГГТ. О состоянии механизмов антиперекисной защиты организма судили по содержанию восстановленного глутатиона в цельной крови и конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) – в сыворотке. Исследования выполняли с применением биохимического анализатора или унифицированными спектрофотометрическими методами.

Биологический материал, полученный при вскрытии животных (головной мозг, сердце, печень, селезёнку, почки, надпочечники, семенники), использовали для определения коэффициентов массы внутренних органов. После этого печень, почки, селезёнку и гонады подвергали гистологическим исследованиям по общепринятой схеме.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с применением критерия t-Стьюдента-Фишера [13], используя пакет Primer of Biostatistics 4.03. Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ежедневное наблюдение за животными, экспонированными диоксидом титана, не обнаружило у них явных признаков соматического неблагополучия. Однако в ходе первого комплексного тестирования у самцов обеих опытных групп были выявлены изменения исследованных показателей, которые, несмотря на малочисленность, нельзя расценивать как случайные. Так, у крыс, получавших макроаналог ДТ, превалировали нарушения метаболического статуса, указывающие на активацию процессов антиперекис-

ной защиты – достоверное снижение уровня МДА (конечного продукта ПОЛ) в сыворотке крови на фоне значимого роста концентрации восстановленного глутатиона в крови (табл. 1).

Кроме того, увеличение относительной массы надпочечников, которому сопутствовало снижение аналогичного показателя почек, косвенно свидетельствовало о развитии стрессовой реакции на поступление препарата (табл. 1).

У крыс, подвергавшихся воздействию нанодиоксида титана в аналогичной дозе (100 мг/кг), достоверных изменений со стороны восстановленного глутатиона не выявлено, однако тенденция к повышению показателя имела место и у них, а снижение уровня МДА было столь же значимым, как у крыс, получавших макроаналог (табл. 1).

Вместе с тем, модификацию поведения в установке «Labogas» (некоторое угнетение двигательной активности) при первом обследовании наблюдали только у крыс, экспонированных наночастицами (табл. 1).

Заключительное тестирование показало, что, несмотря на отсутствие морфоструктурных изменений внутренних органов, во второй половине эксперимента функциональное состояние подопытных животных претерпело более глубокие изменения. Очевидно, возможности системы антиперекисной защиты, на протяжении месяца (табл. 1) успешно препятствующей явным патологическим изменениям, ослабевали, что способствовало реализации повреждающего эффекта диоксида титана. При этом организм подопытных крыс справился с продолжающимся поступлением макроаналога хуже, чем с воздействием наночастиц. Так, у животных, экспонированных препаратом сравнения, на фоне стабилизации активности системы антиперекисной защиты наблюдали рост АЛТ и снижение содержания общего холестерина в сыворотке крови (табл. 2). Обнаруженные отклонения, указывающие на ускорение цитолиза гепатоцитов и дисбаланс обмена липидов в печени, носили явно негативный характер. Действие нанодиоксида в ослабленной форме воспроизводило гепатотоксичность, проявленную макроаналогом, – у животных данной группы имело место только статистически значимое повышение АЛТ (табл. 2).

К окончанию эксперимента претерпевал изменения гематологический статус подопытных крыс. Токсическое действие крупноразмерного диоксида титана проявлялось тромбоцитозом, наноразмерного – гипергемоглобинемией (табл. 2).

О нарастании системной токсичности макроаналога при увеличении продолжительности контакта с ним до двух месяцев свидетельствовало и появление поведенческих нарушений, не наблюдавшихся при первом тестировании.

Последние выражались однонаправленными изменениями целого комплекса параметров, в совокупности указывавших на развитие у животных поведенческого возбуждения. Так, длительность передвижений у самцов данной группы увеличивалась в 2,2 раза, частота перемещений – в 1,6 раза, время перемещений с максимальной скоростью – в 2 раза, средняя скорость за период наблюдения – в 1,7 раза. В результате пройденная ими дистанция на 75% превысила таковую у контрольных особей. Достоверное увеличение количества круговых вращений по часовой стрелке, отражающее общее двигательное возбуждение, может расцениваться и как признак лёгкой моторной асимметрии (табл. 2).

Результаты обследования крыс самцов по окончании первого месяца субхронического эксперимента

Исследуемые показатели и единицы измерения	Группы животных		
	опыт 1, макроТ ₀	опыт 2, наноТ ₀	контроль
1	2	3	4
<i>Интегральные физиологические показатели</i>			
Масса тела, г	289,4±13,5	292,0±11,8	295,5±12,1
СПП, В	2,14±0,14	1,84±0,08	1,98±0,09
ЧСС в минуту	446,7±13,3	454,0±14,9	462,0±13,5
Мышечная сила, г	1201,0±59,5	1126,0±55,4	1134,0±67,7
<i>Поведенческие реакции за 5-минутный период наблюдения</i>			
Продолжительность недифференцированных поведенческих актов, сек.	84,53±14,94	92,43±8,25	83,91±15,49
Длительность передвижений, сек.	21,25±4,03	19,47±2,36	20,22±3,13
Время неподвижности, сек.	8,68±1,67	21,36±5,11	22,31±5,97
Продолжительность подъёмов на задние лапы («стоек»), сек.	127,10±17,16	110,06±14,75*	153,85±10,03
Продолжительность груминга, сек.	52,10±13,68	56,67±12,06	34,97±7,66
Количество недифференцированных поведенческих актов	29,0±4,8	30,8±1,7	30,1±3,2
Частота перемещений	19,8±4,1	17,8±2,9	22,1±2,5
Частота актов неподвижности	9,0±1,7	14,7±2,3	11,2±1,8
Частота подъёмов на задние лапы (количество «стоек»)	28,7±3,0	26,3±3,4	33,2±2,3
Частота актов груминга	6,0±1,7	6,3±1,2	5,5±1,0
Максимальная скорость перемещений, мм/сек.	143,56±9,29	130,20±7,96	137,20±11,70
Время перемещений с максимальной скоростью, сек	63,88±23,02	29,89±11,50*	85,70±20,62
Средняя скорость перемещения, мм/сек.	71,78±2,22	68,90±2,12	66,90±2,26
Средняя скорость за период наблюдения, мм/сек.	4,72±0,92	4,29±0,49	5,07±0,60
Пройденная дистанция, м	1,416±0,276	1,184±0,166	1,522±0,179
Количество круговых вращений по часовой стрелке	6,4±1,3	5,9±1,0	9,3±1,3
Количество круговых вращений против часовой стрелки	7,6±1,3	5,9±0,9	8,4±1,0
Средняя продолжительность круговых вращений, сек.	7,305±0,501	7,295±0,291	7,633±0,299
Средний периметр окружности круговых вращений, мм	214,6±20,3	223,3±9,0	228,8±9,5
Средняя скорость круговых вращений, мм/сек	33,61±2,28	33,56±1,90	32,13±1,59

Таблица 1 (продолжение)

Исследуемые показатели и единицы измерения	Группы животных		
	опыт 1, макроТЮ ₂	опыт 2, наноТЮ ₂	контроль
<i>Содержание в периферической крови</i>			
лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	16,22±1,03	15,99±0,69	16,06±0,92
эритроцитов, ·10 ¹² /л	7,86±0,14	8,18±0,14	7,87±0,13
гемоглобина, г/л	148,9±2,3	151,2±2,07	147,3±2,3
тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	651,4±29,7	675,3±26,2	663,2±15,6
<i>Биохимические показатели</i>			
АСТ, Е/л	159,6±11,2	173,3±9,8	151,0±10,5
АЛТ, Е/л	91,8±4,3	99,8±5,3	92,3±4,5
ГГТ, Е/л	5,270±0,681	3,721±0,447	4,471±0,429
Мочевина, ммоль/л	5,333±0,307	5,388±0,249	5,458±0,314
ПВК, мкмоль/л	45,54±2,29	45,01±1,68	41,89±1,03
Глюкоза, ммоль/л	9,994±0,366	9,908±0,207	9,827±0,149
Общий белок, г/л	95,01±4,61	107,60±7,05	106,00±4,00
Альбумин, г/л	55,03±0,76	55,78±0,93	55,54±0,62
Триглицериды, ммоль/л	0,837±0,087	0,944±0,060	0,844±0,058
Холестерин, ммоль/л	1,829±0,120	1,834±0,044	1,647±0,081
Молочная кислота, ммоль/л	4,319±0,279	4,954±0,472	4,272±0,191
Молочная кислота/ПВК	114,40±2,01	114,50±1,24	113,80±1,55
ЛДГ, Е/л	846,4±102,3	947,4±104,2	737,6±137,0
Креатинин, мкмоль/л	39,40±2,97	39,30±1,74	38,04±2,25
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	1,373±0,034**	1,232±0,078	1,084±0,018
МДА, мкмоль/л	8,50±0,18*	8,50±0,15*	9,36±0,32
<i>Относительная масса органов, %/кг массы тела</i>			
Головной мозг	6,31±0,18	6,27±0,23	6,26±0,23
Сердце	3,15±0,10	3,08±0,04	3,05±0,07
Лёгкие	5,81±0,29	5,79±0,38	5,96±0,33
Печень	35,81±0,73	34,55±0,87	35,48±0,58
Селезёнка	4,53±0,24	4,13±0,13	4,35±0,32
Почки	5,39±0,12*	5,64±0,14	5,91±0,14
Надпочечники	0,188±0,013*	0,160±0,005	0,153±0,007
Семенники	10,14±0,40	10,58±0,66	10,66±0,43

Примечание: * – достоверные сдвиги, ** – достоверные сдвиги, выходящие за пределы диапазона физиологических ($M \pm 2\sigma$) колебаний параллельного контроля.

Результаты обследования крыс самцов в конце субхронического эксперимента

Исследуемые показатели и единицы измерения	Группы животных		
	опыт 1, макроП _{О₂}	опыт 2, наноП _{О₂}	контроль
1	2	3	4
<i>Интегральные физиологические показатели</i>			
Масса тела, г	354,5±13,9	339,0±13,9	360,0±12,7
СПП, В	2,14±0,10	2,08±0,08	2,12±0,10
ЧСС в минуту	466,0±16,3	464,0±12,9	468,0±14,7
Мышечная сила, г	1138,0±94,6	1064,0±82,9	1059,0±61,9
<i>Поведенческие реакции за 5-минутный период наблюдения</i>			
Продолжительность недифференцированных поведенческих актов, сек.	77,43±8,90	71,39±5,43*	103,70±11,67
Длительность передвижений, сек.	31,09±3,65**	22,29±3,79	13,95±2,29
Время неподвижности, сек.	9,37±4,13	10,67±2,81	11,74±2,86
Продолжительность подъёмов на задние лапы («стоек»), сек.	158,57±9,86	149,29±10,32	143,02±14,19
Продолжительность груминга, сек.	33,41±8,63	39,60±10,51	29,70±6,78
Количество недифференцированных поведенческих актов	33,2±3,7	28,9±3,0	32,7±4,1
Частота перемещений	30,7±3,3*	21,7±2,6	18,8±2,9
Частота актов неподвижности	8,7±2,5	9,4±2,1	15,1±4,9
Частота подъёмов на задние лапы (количество «стоек»)	36,6±3,4	31,6±2,9	31,8±3,0
Частота актов груминга	5,8±0,9	5,1±1,1	7,1±1,2
Максимальная скорость перемещений, мм/сек.	134,00±8,13	136,10±11,62	121,20±7,18
Время перемещений с максимальной скоростью, сек	136,22±19,22*	71,80±17,25	66,33±16,43
Средняя скорость перемещения, мм/сек.	68,60±2,10	69,00±3,28	67,20±2,09
Средняя скорость за период наблюдения, мм/сек.	6,06±0,82*	3,61±0,59	3,46±0,73
Пройденная дистанция, м	1,818±0,247*	1,084±0,177	1,039±0,219
Количество круговых вращений по часовой стрелке	9,4±1,2*	8,1±1,1	6,0±1,0
Количество круговых вращений против часовой стрелки	8,9±1,5	7,3±1,0	6,2±1,2
Средняя продолжительность круговых вращений, сек.	7,066±0,309	8,180±0,405	8,371±0,771
Средний периметр окружности круговых вращений, мм	3506,0±263,5	3894,0±446,3	3467,0±283,2
Средняя скорость круговых вращений, мм/сек	5,441±0,499	5,029±0,483	5,298±0,679
<i>Содержание в периферической крови</i>			
лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	19,66±2,06	19,29±1,69	18,46±1,42
эритроцитов, ·10 ¹² /л	7,81±0,14	8,12±0,12	7,83±0,16
гемоглобина, г/л	140,3±2,7	148,1±1,5*	142,5±1,4
тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	690,0±16,0*	611,2±24,6	606,0±25,4

Таблица 2 (продолжение)

Результаты обследования крыс самцов в конце субхронического эксперимента

Исследуемые показатели и единицы измерения	Группы животных		
	опыт 1, макроПД ₂	опыт 2, наноПД ₂	контроль
1	2	3	4
<i>Биохимические показатели</i>			
АСТ, Е/л	173,6±8,3	182,0±7,5	162,7±7,3
АЛТ, Е/л	130,4±6,7*	135,1±7,7*	111,7±5,7
ГГТ, Е/л	4,267±0,593	5,624±0,510	4,250±0,622
Мочевина, ммоль/л	4,239±0,128	4,701±0,243	4,631±0,207
ПВК, мкмоль/л	37,83±1,97	42,46±1,92	39,95±1,22
Глюкоза, ммоль/л	8,751±0,289	8,830±0,283	9,240±0,256
Общий белок, г/л	98,34±1,00	98,50±1,56	99,50±1,50
Альбумин, г/л	52,43±1,04	51,13±1,12	53,37±0,81
Триглицериды, ммоль/л	0,971±0,055	0,901±0,079	0,927±0,077
Холестерин, ммоль/л	1,897±0,095*	2,000±0,113	2,174±0,060
Молочная кислота, ммоль/л	6,091±0,421	6,500±0,349	5,864±0,305
Молочная кислота/ПВК	153,60±6,37	146,50±7,50	146,90±6,53
ЛДГ, Е/л	834,9±172,7	781,4±109,8	766,2±85,6
Креатинин, мкмоль/л	32,01±1,29	33,69±1,30	34,86±1,38
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	0,944±0,045	0,947±0,041	0,937±0,030
МДА, мкмоль/л	12,51±0,56	11,79±0,47	11,77±0,40
<i>Относительная масса органов, г/кг массы тела</i>			
Головной мозг	5,18±0,20	5,68±0,21	5,38±0,19
Сердце	2,67±0,06	2,70±0,07	2,79±0,08
Лёгкие	5,17±0,32	5,23±0,34	5,42±0,36
Печень	29,76±0,93	29,57±0,52	29,73±0,62
Селезёнка	3,05±0,11	3,10±0,12	3,31±0,12
Почки	5,31±0,10	5,30±0,07	5,23±0,12
Надпочечники	0,124±0,004	0,135±0,004	0,123±0,005
Семенники	9,42±0,37	9,88±0,34	9,47±0,34

Примечание: * – достоверные сдвиги, ** – достоверные сдвиги, выходящие за пределы диапазона физиологических ($M \pm 2\sigma$) колебаний параллельного контроля.

Комплексно-схематическая оценка достоверных сдвигов, выявленных в субхроническом эксперименте

Достоверно измененные показатели	Группы животных и месяцы исследования			
	Опыт 1, макро IO_2		Опыт 2, нано IO_2	
	1	2	1	2
<i>Физиологические</i>				
Продолжительность недифференцированных поведенческих актов				↓
Длительность передвижений		↑↑		
Частота перемещений		↑		
Продолжительность «стоек»			↓	
Средняя скорость за период наблюдения		↑		
Время перемещений с максимальной скоростью		↑	↓	
Пройденная дистанция		↑		
Количество круговых вращений по часовой стрелке		↑		
<i>Гематологические</i>				
Концентрация гемоглобина				↑
Количество тромбоцитов		↑		
<i>Биохимические</i>				
Восстановленный глутатион	↑↑			
Содержание МДА	↓		↓	
Активность АЛТ		↑		↑
Содержание холестерина		↓		
<i>Органометрические</i>				
Относительная масса надпочечников	↑			
Относительная масса почек	↓			
Достоверных сдвигов	4	9	3	3
Достоверных сдвигов, выходящих за $\pm 2\sigma$ колебаний контроля	1	1	0	0
Сумма достоверных изменений	13 (2)		6 (0)	

Примечание: ↑ и ↓ – направленность достоверных сдвигов, ↑↑ и ↓↓ – направленность достоверных сдвигов, выходящих за пределы диапазона физиологических ($M=2\sigma$) колебаний параллельного контроля; их общее число заключено в скобки.

Поведенческая реакция крыс на наноразмерный ДТ, в сравнении с макроаналогом, была менее выраженной. При продолжающемся поступлении в организм НЧ наблюдавшиеся в конце первого месяца признаки подавленности (табл. 1) нивелировались, и только продолжительность недифференцированных поведенческих актов была достоверно (на 31%) ниже, чем у интактных крыс (табл. 2).

Комплексно-схематическая оценка достоверных сдвигов, выявленных в ходе субхронического эксперимента (табл. 3), демонстрирует меньшую выраженность общетоксического эффекта при многократном внутрижелудочном поступлении наночастиц диоксида титана по сравнению с макроаналогом.

Заключение. Практически все известные методы синтеза нанодиоксида титана рассчитаны на получение конечного продукта в форме порошка. Учитывая объёмы его производства и применения, основные профессиональные риски связывают с ингаляционным воздействием ДТ, в силу чего проведено первоочередное гигиеническое нормирование допустимого содержания НЧ диоксида титана в воздухе рабочей зоны [14]. Однако не следует умалять значения того факта, что в процессе эксплуатации и утилизации различных видов продукции, содержащей нанодиоксид титана, от 25 до 90% высвобождающихся из них наночастиц попадает в сточные воды и воду водоёмов [11]. В этой связи очевидна необходимость предметного изучения разного рода трансформаций НЧ ДТ, происходящих при контакте их с жидкими средами (как водоёмов, так и самого организма) и оценка их пероральной и акватоксичности. Представляется, что последняя может быть подвержена влиянию таких факторов, как состав естественной или модельной жидкой среды, особенности поведения наночастиц различной кристаллической структуры, гидродинамический диаметр наночастиц, процессы их седиментации и агрегации с образованием значительно более крупных объектов и т.д.

Результаты проведённого исследования, атрибутированные к конкретным условиям его проведения, позволяют сделать **выводы:**

1. Наночастицы диоксида титана (40 ± 3 нм, смесь рутила и анатаза) и их макроаналог при длительном внутрижелудочном введении крысам самцам в дозе 100 мг/кг/день проявляют общетоксический эффект, не вызывая явных признаков интоксикации и грубых патоморфологических нарушений.

2. В сравнении с крупноразмерным аналогом, повреждающее действие нанодиоксида титана на индивидуальное поведение и метаболизм крыс, экспонированных внутрижелудочно в субхроническом режиме (2 месяца), носит менее выраженный характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гудилин Е.А. Наноматериалы для мегаоткрытий. Available at: <http://www.fnm.msu.ru/documents/17/goodilin.pdf> (accessed 12 December 2013).
2. Андрусихина И.Н. Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности. Современные проблемы токсикологии. 2011, 3. – С. 5-14.
3. Sonavane G., Tomoda K., Makino K. Biodistribution of colloidal gold nano-particles after intra venous administration: effect of particle size. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2008, 66 (2). – P. 274-280.
4. Кацнельсон Б. А., Привалова Л. И., Кузьмин С.В., Дегтярёва Т. Д., Сутункова М. П., Минигалиева И. А. и др. Экспериментальные данные к оценке пульмонотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита (Fe₃O₄) нано- и микрометрового диапазонов. Токсикологический вестник. 2010, 2. – С. 18-25.
5. Wang B., Feng W.Y., Wang T.C., Jia G., Wang M., Shi J.W. et al. Acute toxicity of nano and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. Toxicol. Lett. 2006, 161. – P. 115-23.
6. Глущенко Н.Н. Скальный А.В. Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2010, 3. – С. 118-21.
7. Warheit D.B., Webb T.R., Sayes C.M., Colvin V.L., Reed K.L. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon size and surface area. Toxicol. Sci. 2006; 91 (1): 227-236.
8. Бурмистров В.А. Применение препаратов серебра в медицине и космецевтине: Семинар в Новосибирской Медицинской Академии. 22 апреля 2010 г. Available at: http://vector-vita.narod.ru/Documents/papers/Ag_presentation_2010.pdf.
9. Chen Y., Hung Y.C., Liau I., Huang G.S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles. Nanoscale Research Letters. 2009, 4 (8). P. 858-864.
10. Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U. et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. Small. 2007, 3 (11). – P. 1941-1949.
11. Проданчук Н.Г., Балан Г.М. Наночастицы диоксида титана и их потенциальный риск для здоровья и окружающей среды. Современные проблемы токсикологии. 2011, 4. – С. 11-27.
12. Распопов П.В., Верников В.М., Шумакова А.А., Сенцова Т.Б., Трушина Э.Н. Мустафина О. К. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц диоксида титана, вводимых в виде дисперсии в желудочно-кишечный тракт крыс. Сообщение 1. Интегральные, биохимические и гематологические показатели, степень всасывания макромолекул в тонкой кишке, повреждение ДНК. Вопросы питания. 2010, 79 (4). – С. 21-30.
13. Глотов Н.В., ред. Биометрия: Учебное пособие. Л.: ЛГУ. 1982.
14. ГН 1.2.2633-10. Гигиенические нормативы содержания приоритетных наноматериалов в объектах окружающей среды: утв. постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 25.05.2010 г. № 60. М., 2010.

REFERENCES:

1. Gudilin E.A. Nanomaterials for megaotkryty. Available at: <http://www.fnm.msu.ru/documents/17/goodilin.pdf> (accessed 12 December 2013) (in Russian).
2. Andrusishina I.N. Metal nanoparticles: methods of preparation, physical and chemical properties, methods of research and evaluation of toxicity. Sovremennye problemy toksikologii. 2011, 3. – P. 5-14 (in Russian).
3. Sonavane G., Tomoda K., Makino K. Biodistribution of colloidal gold nano-particles after intravenous administration: effect of particle size. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2008; 66 (2). P. 274-280.
4. Katsnel'son B. A., Privalova L. I., Kuz'min S.V., Degtyarova T. D., Sutunkova M. P., Minigalieva I. A. et al. Experimental data for evaluation and pulmonotoksichnosti resorptive toxicity of magnetite particles (Fe₃O₄) nano- and micron ranges. Toksikologicheskij vestnik. 2010, 2. P. 18-25 (in Russian).
5. Wang B., Feng W.Y., Wang T.C., Jia G., Wang M., Shi J.W. et al. Acute toxicity of nano and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. Toxicol. Lett. 2006, 161. – P. 115-123.
6. Glushchenko N.N. Skal'nyy A.V. The toxicity of zinc nanoparticles and biological properties. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2010, 3. P. 118-121 (in Russian).
7. Warheit D.B., Webb T.R., Sayes C.M., Colvin V.L., Reed K.L. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon size and surface area. Toxicol. Sci. 2006, 91 (1). – P. 227-236.
8. Burmistrov V.A. The use of drugs in medicine and silver cosmeceuticals: Seminar in Novosibirsk Medical Academy April 22, 2010. Available at: http://vector-vita.narod.ru/Documents/papers/Ag_presentation_2010.pdf (accessed 12 December 2013) (in Russian).
9. Chen Y., Hung Y.C., Liau I., Huang G.S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles. Nanoscale Research Letters. 2009, 4 (8). – P. 858-864.
10. Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U. et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. Small. 2007, 3 (11). – P. 1941-1949.
11. Prodanchuk N.G., Balan G.M. Titanium dioxide nanoparticles and their potential risk to health and the environment. Sovremennye problemy toksikologii. 2011, 4. – P. 11-27 (in Russian).
12. Raspopov P.V., Vernikov V.M., Shumakova A.A., Sentsova T.B., Trushina E.N. Mustafina, O. K. et al. Toxicological-hygienic characteristics of nanoparticles of titanium dioxide introduced as a dispersion in the gastrointestinal tract of rats. Message 1. Integral, biochemical and hematological parameters, the extent of absorption of macromolecules in the small intestine, DNA damage. Voprosy pitaniya. 2010, 79 (4). – P. 21-30 (in Russian).
13. Glotov N.V., ed. Biometriya: Textbook: L.: LGU; 1982 (in Russian).
14. GN 1.2.2633-10. Hygienic standards of detention priority nanomaterials-als in the environment: approved. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 25.05.2010 № 60. Moscow, 2010 (in Russian).

L.Yu. Bocharova, M.S. Sroslov, L.P. Tochilkina, N.V. Khodykina, B.N. Filatov

Comparative evaluation of toxicity of nanosized titanium dioxide and its macroanalogue in sub-chronic experiment

Federal State Unitary Enterprise «Research Institute of Hygiene, Toxicology and Professional Pathology» of FMBA of Russia, 400048, Volgograd, Russian Federation

Systemic oral toxicity of both nano-TiO₂ water dispersions containing a mixture of rutile and anatase particles modifications, and its macroanalogue in the form of the chemical reagent «Titanium (IV) Oxide, C.P.» was studied in a two-month experiment in outbred white rats males. It was found that nano-TiO₂ administrated in an equal mass dose (100 mg/kg/day) causes fewer adverse effects on the whole organism.

Key words: microparticles, nanoparticles, systemic toxicity, titanium dioxide.

Материал поступил в редакцию 26.12.2013 г.

СНИЖЕНИЕ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ И ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ 1,2-ДИХЛОРЕТАНОМ

П.Ф. Забродский,
М.С. Громов, В.В. Масляков

Саратовский филиал Самарского медицинского института
«РЕАВИЗ», 410076, г. Саратов

В экспериментах на аутбредных белых крысах установлено, что подострое отравление 1,2-дихлорэтаном (0,3 DL₅₀ ежедневно в течение 3 суток снижает параметры клеточного иммунного ответа, функцию Th1-клеток в большей степени, чем гуморальных иммунных реакций и активность Th2-лимфоцитов; уменьшает в крови содержание иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и противовоспалительного цитокина ИЛ-13, практически не изменяет концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличивает.

Ключевые слова: 1,2-дихлорэтан, Th1-, Th2-лимфоциты, иммунотоксичность, цитокины.

Введение. Дихлорэтан (ДХЭ, 1,2-дихлорэтан) широко используется в органическом синтезе, а также как экстрагент, средство чистки и обезжиривания одежды, растворитель растворяющих веществ. Острые отравления характеризуются высокой смертностью (более 90%) [1, 2]. При авариях на химических объектах ДХЭ способен создавать очаги групповых и массовых острых отравлений. Это может сопровождаться попаданием токсиканта в воздух, почву и воду и вызывать подострые и хронические интоксикации людей. При отравлении ДХЭ поражаются, практически, все органы и системы организма (центральная нервная система, почки и печень, желудочно-кишечная, сердечно-сосудистая, свертывающая и противосвертывающая системы крови и др.) [1, 3]. Токсикант может вызывать мутагенный и канцерогенный эффекты [1, 4]. Нарушения функции иммунной системы, в частности Th1- и Th2-лимфоцитов и синтеза ими и другими клетками крови цитокинов, при отравлении ДХЭ с целью их целенаправленной коррекции для профилактики инфекционных осложнений и заболевания, а также снижения смертности больных изучены недостаточно [1, 2, 5, 6].

Целью исследования являлось изучение подострого отравления ДХЭ (0,3 DL₅₀ ежедневно в течение 3 суток) на иммунные реакции, а также на содержание в крови иммунорегуляторных, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (γ -интерферона – ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 и ИЛ-13).

Материал и методы исследования. Эксперименты проводили на 102 нелинейных белых крысах обоего пола массой 180–240 г, в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (приказ МХ России №708н от 23 августа 2010 г.). ДХЭ вводили внутрь в растворе оливкового масла в течение 3 суток, ежедневная доза составляла 0,3 DL₅₀. (DL₅₀ ДХЭ при пероральном введении – 0,75±0,10 г/кг). Контрольные животные получали внутривентрикулярно равный объем оливкового масла. Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммунотоксикологии и иммунологии [1, 2, 5, 7]. Гуморальный иммунный ответ к Т-зависимому антигену (эритроцитам барана – ЭБ), характеризующую способность Th1-клеток участвовать в продукции плазматическими клетками IgM, определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке через 4 суток после иммунизации (пик продукции IgM), которую проводили внутрибрюшинно в дозе 2·10⁸ ЭБ. Аналогично оценивали гуморальную иммунную реакцию к Т-независимому брюшнотифозному Vi-антигену (Vi-Ag), отражающую синтез IgM В-клетками (плазматитами) селезенки крыс. При этом проводили иммунизацию крыс Vi-Ag в дозе 8 мкг/кг. Функцию Th1-лимфоцитов оценивали также по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в процентах. Разрешающую дозу ЭБ (5·10⁸) вво-

Забродский Павел Францевич (Zabrodskii Pavel Franzevich), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), г. Саратов, pfabrodsky@gmail.com
Громов Михаил Сергеевич (Gromov Mihail Sergeevich), доктор медицинских наук, профессор, ректор Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), г. Саратов, saratov@reaviz.ru
Масляков Владимир Владимирович (Maslyakov Vladimir Vladimirovich), доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), зав. кафедрой клинической медицины, г. Саратов, maslyakov@inbox.ru

дили под апоневроз стопы задней лапы через 4 суток после иммунизации. Реакцию ГЗТ оценивали через 24 ч. Функцию Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующих IgG к ЭБ, в селезенке на 8-е сутки после иммунизации методом непрямого локального гемолиза в геле [1, 7].

Оценку активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) – естественной цитотоксичности (ЕЦ) – и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), характеризующую функцию К-клеток, осуществляли спектрофотометрическим методом через 4 суток после первого введения ДХЭ [1, 2]. В контроле и в опытах крыс иммунизировали внутрибрюшинно через 15–30 мин после первого введения ДХЭ.

Концентрацию цитокинов иммуно-регуляторных цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4), провоспалительного цитокина (ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13) [1] исследовали в плазме крови крыс через 4 суток после инъекции ДХЭ методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits) фирмы BioSource Int.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Параметры Т-зависимого – АОК к ЭБ (IgM), АОК к ЭБ (IgG), а также и Т-независимого гуморального иммунного ответа – АОК к Vi-Ag (IgM) – после подострой интоксикации ДХЭ через 4 суток снижались соответственно в 2,06; 2,02 и 1,66 раза ($p < 0,05$) [табл. 1]. Это свидетельствует о том, что ДХЭ при подостром отравлении поражает Т-клетки в большей степени, чем В-лимфоциты.

Таблица 1

Влияние подострой интоксикации ДХЭ (0,3 DL₅₀ ежедневно в течение 3 суток) на показатели системы иммунитета белых крыс (M±m, n=8–9)

Функция лимфоцитов	Параметры	Контроль	ДХЭ
Th1-типа	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	33,3±4,0	16,2±1,9*
	ГЗТ, %	20,0±1,9	9,9±1,0*
Th2-типа	ЭБ (IgG), 10 ³	30,1±3,1	18,1±2,3*
В-клетки (плазмоциты)	Vi-Ag (IgM), 10 ³	31,3±3,3	11,9±1,6*
ЕКК	ЕЦ, %	14,0±1,5	6,3±0,9*
К-клетки	АЗКЦ, %	37,5±3,6	16,4±1,8*

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Показатели клеточных иммунных реакций после подострого отравления ДХЭ – активность ЕКК, АЗКЦ, реакция ГЗТ – уменьшались соответственно в 2,63; 2,22 и 2,28 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные показывают, что гуморальное звено иммунитета при подостром отравлении ДХЭ снижается в среднем в 1,91±0,15 раза, а клеточное – в 2,38±0,14 раза.

Уменьшение среднего показателя активности Th1-клеток (АОК к ЭБ – IgM, реакция ГЗТ) и Th2-лимфоцитов (АОК к ЭБ – IgG) [1] при интоксикации ДХЭ происходило соответственно в 2,23 и 1,61 раза.

Редукция ДХЭ гуморального и клеточного иммунного ответа обусловлена действием на лимфоциты как молекулы токсиканта, так и его более токсичных, чем ДХЭ, метаболитов (2-хлорэтанола, хлоруксусного альдегида, монохлоруксусной кислотой) [1, 2, 5].

Таблица 2

Влияние подстрой интоксикации ДХЭ (0,3 DL₅₀ ежедневно в течение 3 суток на на содержание цитокинов в крови белых крыс, пг/мл (M±m, n=8)

Цитокины	Контроль	ДХЭ
ИФН-γ	987±102	363±37*
ИЛ-2	1168±121	510±46*
ИЛ-4	149±17	95±11*
ИФНγ/ИЛ-4	6,6±0,7	3,8±0,6*
ИЛ-6	63±8	90±9*
ИЛ-10	356±43	447±44
ИЛ-13	134±14	83±8*

* - p<0,05 по сравнению с контролем.

После интоксикации ТХМ (табл. 2) снижалось содержание в крови иммунорегуляторных цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4 и противовоспалительного цитокина ИЛ-13 соответственно в 2,72; 2,29; 1,57 и 1,61 раза (p<0,05). Концентрация в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличивалась в 1,43 раза (p<0,05), а содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 существенно не отличалось от контроля, увеличиваясь в 1,26 раза (p>0,05).

После подострого отравления ДХЭ соотношение ИФНγ/ИЛ-4 в контроле составляло 6,6±0,7, а после действия токсиканта – в 3,8±0,6 (p<0,05). Это подтверждает полученные данные, свидетельствующие о том, что под влиянием ДХЭ лимфоциты Th1-типа поражаются в большей степени, чем Th2-клетки [1, 7].

Снижение активности Th1-клеток может быть обусловлено существенным увеличением в крови вследствие подострой интоксикации ДХЭ концентрации кортикостерона [1,8], к которому в большей степени чувствительны лимфоциты Th1-типа по сравнению с Th2-лимфоцитами [7]. Кроме того, это, вероятно, связано с антихолинэстеразным эффектом ДХЭ и его метаболитами (2-хлорэтанолом, хлоруксусным альдегидом монохлоруксусной кислотой) и, вероятно, большим содержанием эстераз на наружной мембране и в цитозоле Th1-клеток [1].

Супрессия концентрации в крови иммунорегуляторного цитокина ИФН-γ связано с действием ДХЭ в основном на Th1-лимфоциты, а также на ЕКК, АЗКЦ, цитотоксические Т-лимфоциты [9]. Уменьшение в плазме крови после хронической интоксикации ДХЭ иммунорегуляторного цитокина ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-клетками, в том числе и лимфоцитами Th0- и Th1-типа, уменьшении пролиферации Т- и В-клеток, активности ЕКК и АЗКЦ [10].

Снижение синтеза ИЛ-4 (иммунорегуляторного и, в определенных случаях, противовоспалительного цитокина) [11] обусловлено поражением ДХЭ Th2- лимфоцитов [1, 11].

Увеличение в плазме крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 связано с действием ДХЭ и продуктов его метаболизма [1,2] на

макрофаги и лимфоидные дендритные клетки [7,12] вследствие воспалительных изменений в печени [3].

Незначительное повышение в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 под влиянием ДХЭ, по-видимому, обусловлено компенсаторной реакцией CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток на поражение токсикантом лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [11, 13, 14].

Снижение в крови концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-13 связано с поражением ДХЭ Th2-лимфоцитов, а также и других клеток крови. При этом может нарушаться модуляция данным цитокином аллергических реакций, а также апоптоза или роста опухолевых клеток [4].

Таким образом, иммунотоксическое действие ДХЭ сопровождается снижением гуморальных и клеточных иммунных реакций, нарушением продукции цитокинов лимфоидными дендритными клетками, лимфоцитами и другими клетками крови. Эти изменения обусловлены, в основном, продуктами биотрансформации ДХЭ (2-хлорэтанолом, хлоруксусным альдегидом, монохлоруксусной кислотой), которые в несколько раз токсичнее ДХЭ [1, 2]. Механизмами нарушения функции клеток системы иммунитета под влиянием ДХЭ могут являться нейроэндокринные изменения (в частности, увеличение продукции кортикостероидов), инициация перекисного окисления липидов мембран клеток системы иммунитета, повреждение генома иммуноцитов, ингибирование их различных ферментов, в частности цитохрома Р-450, ферментов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и др. [1, 2, 5, 8].

Выводы. 1. Подострая интоксикация ДХЭ в ежедневной дозе 0,3 DL₅₀ в течение трех суток вызывает снижение показателей клеточного иммунного ответа, функции Th1-клеток в большей степени, чем гуморальных иммунных реакций и активности Th2-лимфоцитов.

2. При подостром отравлении ДХЭ в крови уменьшается со-

держание иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и противовоспалительного цитокина ИЛ-13, практически не изменяется концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличивается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: СВИБХБ; 2007.
2. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Свистунов А.А. Токсикологический вестник, 2005, 6. – С. 2–6.
3. Hotchkiss J.A., Andrus A.K., Johnson K.A. et al. Food Chem. Toxicol., 2010, 48(2). P. 470–481.
4. Take M., Takanobu K., Takeuchi T.,

- Haresaku M., Matsumoto M., Nagano K. et al. J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng., 2013, 48(9). – P. 1031–1036.
5. Курляндский Б.А., Филов В.А., ред. Общая токсикология. М.: Медицина, 2002.
 6. Li C., Zhang W.M., Luo, M.J., Yang J., Wang J. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2012, 30 (3). – P. 213–216.

7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000.
8. Pruett S. J. Immunotoxicol. 2008, 5(1). – P. 17–22.
9. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Adv. Immunol. 2007, 96. – P. 41–101.
10. Nelson B.H. Curr. Dir. Autoimmun. 2002, 5. – P. 92–112.
11. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine

- Growth Factor Rev. 2009, 20 (1). – P. 43–59.
12. Hashmi AM, Butt Z, Umair M. // J. Pak. Med. Assoc. 2013, 63 (7). – P. 899–906.
 13. Said E.A., Trautmann L., Dupuy F., Zhang Y., Shi Y., El-Far M., Hill B.J. et al. Nat. Med. 2010, 16(4). – P. 452–459.
 14. Wynn T.A. Annu. Rev. Immunol. 2003, 21. – P. 425–456.

REFERENCES:

1. Zabrodskii P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology xenobiotics. Saratov, 2007 (in Russian).
2. Zabrodskii P.F., Lim V.G., Svistunov A.A. Toxicological Vestnik, 2005, 6. – P. 2–6 (in Russian).
3. Hotchkiss J.A., Andrus A.K., Johnson K.A. et al. Food Chem. Toxicol. 2010, 48(2). – P. 470–481.
4. Take M., Takanobu K., Takeuchi T., Haresaku M., Matsumoto M., Nagano

- K. et al. J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng. 2013, 48(9). – P. 1031–1036.
5. Kurliandskiy B. A., Filov V. A., eds. General Toxicology. Moscow: Medicina, 2002 (in Russian).
 6. Li C., Zhang W.M., Luo, M.J., Yang J., Wang J. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2012, 30 (3). – P. 213–216.
 7. Roitt I., Brostoff J., Male D.

- Immunology. Moscow: Mir, 2000 (in Russian).
8. Pruett S. J. Immunotoxicol. 2008, 5(1). – P. 17–22.
 9. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Adv. Immunol. 2007, 96. – P. 41–101.
 10. Nelson B.H. Curr. Dir. Autoimmun. 2002, 5. – P. 92–112.
 11. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine Growth Factor Rev. 2009, 20(1). – P. 43–59.

12. Hashmi AM, Butt Z, Umair M. // J. Pak. Med. Assoc. 2013, 63 (7). – P. 899–906.
13. Said E.A., Trautmann L., Dupuy F., Zhang Y., Shi Y., El-Far M., Hill B.J. et al. Nat. Med. 2010, 16(4). – P. 452–459.
14. Wynn T.A. Annu. Rev. Immunol. 2003, 21. – P. 425–456.

P.F. Zabrodskii, M.S. Gromov, V.V. Maslyakov

The decrease of immune responses and changes in the cytokine profile at sub-acute intoxication with 1,2-dichloroethane

Saratov Branch of the Samara Medical Institute «REAVIZ», 410076, Saratov, Russian Federation

It was established in experiments in outbred albino rats that sub-acute intoxication by 1,2-dichloroethane (0.3 LD₅₀ daily for 3 days) decreases parameters of the cellular immune response, Th1-cell function to a greater extent than those of humoral immune responses and Th2-lymphocyte activity, reduces the content of immunoregulatory cytokines IFN- γ , IL-2, IL-4 and anti-inflammatory cytokine IL-13 in blood; does not virtually affect the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 but increases the concentration of pro-inflammatory cytokine IL-6.

Key words: 1,2-dichloroethane, Th1-, Th2-lymphocytes, immune toxicity, cytokines.

Материал поступил в редакцию 17.12.2013 г.

ОДНОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ ХИНОЛОНОВОГО РЯДА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБОПОДГОТОВКИ QuEChERS

В.Г. Амелин,
Н.М. Волкова,
А.В. Третьяков,
О.И. Абраменкова,
А.А. Тимофеев

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья
животных»
(ФГБУ «ВНИИЗЖ»), 600901, г. Владимир

Предложен способ одновременного определения 6 антибиотиков хинолонового ряда в пищевых продуктах методом ВЭЖХ с диодноматричным детектированием: энноксацина, данофлорксацина, ломефлорксацина, энрофлорксацина, дифлорксацина, оксолиновой кислоты с использованием упрощенной, быстрой и безопасной пробоподготовки QuEChERS. Пределы обнаружения антибиотиков при массе навески 5 г составили 0,002–0,04 мг/кг. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,09. Продолжительность анализа составляет около 1 ч.

Ключевые слова: антибиотики хинолонового ряда, пищевые продукты, ВЭЖХ-ДМД.

Введение. Антибиотики хинолонового ряда – энноксацин (ЭНО), данофлорксацин (ДАНО), ломефлорксацин (ЛОМЕ), энрофлорксацин (ЭНРО), дифлорксацин (ДИ) и оксолиновая кислота (ОКС) – часто используются в ветеринарии и животноводстве, поэтому остаточные их количества могут встречаться в пищевых продуктах животного происхождения [1]. Употребление в пищу продуктов, содержащих остаточные количества антибиотиков, негативно сказывается на организме человека, и в связи с этим их содержание нормируется. Согласно СанПиН 2.3.2.2804-10 «Дополнения и изменения № 22 к СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», максимально-допустимые уровни остатков фторхинолонов в пищевых продуктах (молоко, печень, почки) не должны превышать 0,1–0,3 мг/кг, дифлорксацин – 0,4 мг/кг в мясе и 0,1 мг/кг в жире, данофлорксацин – 0,03; 0,1; 0,05 мг/кг в молоке, мясе и жире соответственно, оксолиновой кислоты – 0,1 мг/кг в мясе и 0,05 мг/кг в жире. В РФ отсутствуют нормативные документы по количественному определению остатков хинолонов в пищевых продуктах.

Предложен способ определения пяти хинолонов (марбофлорксацин, дифлорксацин, норфлорксацин, энрофлорксацин и ципрофлорксацин) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодноматричным детектором (ВЭЖХ-ДМД) в мясе и яйцах. Извлечение антибиотиков из проб проводили ацетонитрилом, очистку экстракта и концентрирование – с использованием твердофазной экстракции [2]. Предложено также определение 13 хинолонов в кормах методом ВЭЖХ с ДМД и флуориметрическим детектором и пробоподготовкой с использованием твердофазной экстракции [3]. Однако данные способы длительны и требуют использования достаточно больших количеств токсичных органических растворителей для извлечения и концентрирования хинолонов.

В данной работе предложен быстрый, безопасный и простой способ извлечения шести хинолонов и одновременного их определения в пищевых продуктах методом ВЭЖХ-ДМД.

Материалы и исследования. *Аппаратура.* В работе использовали жидкостной хроматограф с диодноматричным детектором Flexar DAD (Perkin-Elmer, США). Разделение проводили на

Амелин Василий Григорьевич (Amelin Vasily Grigorievich), доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник химической лаборатории испытательного центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир. amelinvg@mail.ru

Волкова Наталья Михайловна (Volkova Natalya Mikhailovna), аспирант, ведущий технолог химической лаборатории испытательного центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир. candy7000@yandex.ru

Третьяков Алексей Викторович (Tretyakov Alexey Viktorovich), кандидат химических наук, доцент, заведующий химической лабораторией испытательного центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир. tretyakov@ariah.ru

Абраменкова Ольга Игоревна (Abramenkova Olga Igorevna), кандидат химических наук, заведующая референтной лабораторией идентификации испытательного центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир. abramenkova@ariah.ru

Тимофеев Артем Андреевич (Timofeev Artem Andreevich), аспирант, ведущий технолог химической лаборатории испытательного центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир. arasaka@bk.ru

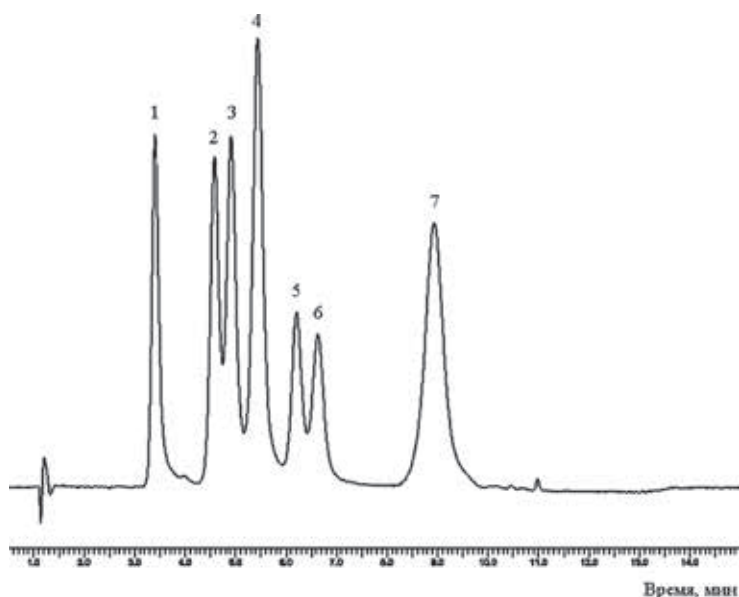


Рис. 1. Хроматограмма смеси растворов антибиотиков (по 10 мкг/мл): 1 – энноксацин, 2 – данофлоксацин, 3 – ломефлоксацин, 4 – энрофлоксацин, 5 – оксолиновая кислота и 6 – дифлоксацин.

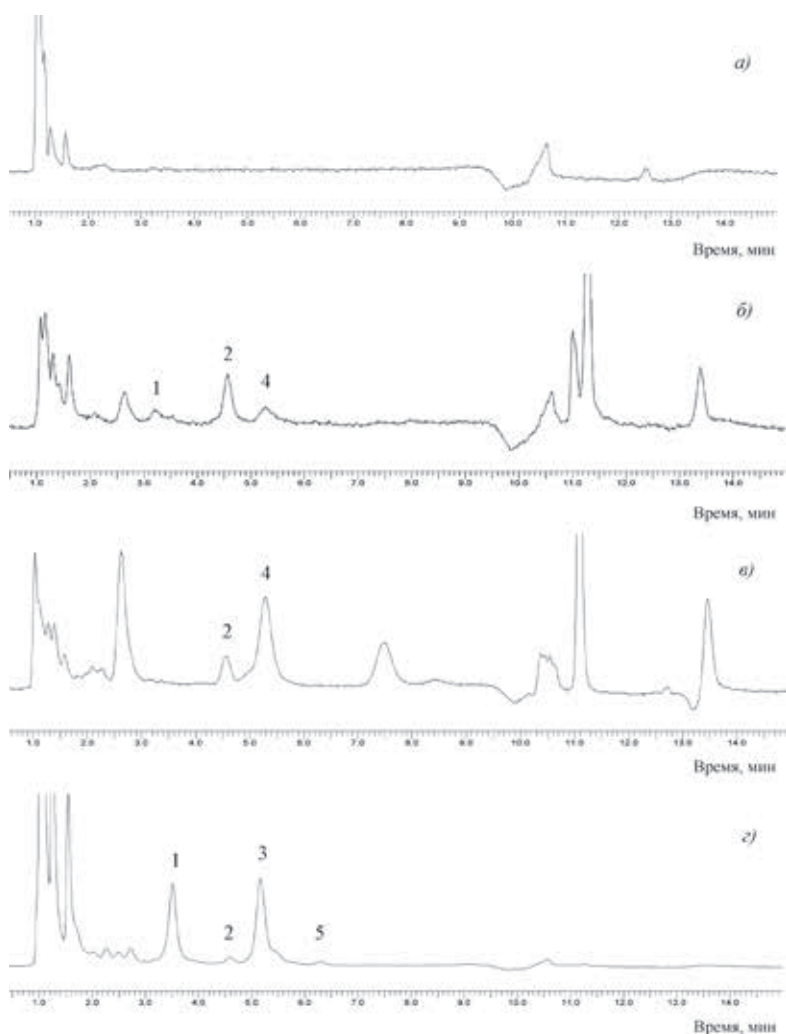


Рис. 2. Определение хинолонов в экстрактах различных продуктов: а – говядина, б – корм для рыб, в – пельмени, г – сельдь копченая. 1 – энноксацин, 2 – данофлоксацин, 3 – ломефлоксацин, 4 – энрофлоксацин, 5 – оксолиновая кислота.

колонке (150×3,9 мм) XTerra™ RP₁₈ (3 мкм) (Waters, США) в режиме градиентного элюирования подвижной фазы.

Реактивы. Использовали стандартные образцы антибиотиков: энноксацин, ломефлоксацин, энрофлоксацин (Sigma, Китай), данофлоксацин, оксолиновая кислота (Dr. Ehrenstorfer GmbH, Германия), дифлоксацин (Fluka, Германия). Стандартные растворы с концентрацией 10 мкг/мл готовили в ацетонитриле. Использовали ацетонитрил для хроматографии (Merck, Германия), сульфат магния, х.ч., хлорид натрия, х.ч., натрий лимоннокислый тризамещенный двойной гидрат, х.ч., натрий лимоннокислый двузамещенный полуторный гидрат, х.ч., сорбенты Bondesil-PSA (Varian, США) и C18 (Supelco, США), 1-гептасульфоновой кислоты натриевую соль (Dudley Chemical, Россия), калия дигидрофосфат (Merck, Германия).

Пробоподготовка. Пробоподготовку осуществляли по методу QuEChERS [4]. Исследуемые пробы измельчали с помощью миксера. В центрифужную пробирку емкостью 50 мл вносили навеску 5,0 г, добавляли 10 мл ацетонитрила, 0,1 мл концентрированной муравьиной кислоты, закрывали пробирку и энергично взбалтывали в течение одной минуты. Затем вносили смесь 4,0 г безводного сульфата магния, 1,0 г хлорида натрия, 1,0 г натрия лимоннокислого тризамещенного двойного гидрата и 0,5 г натрия лимоннокислого двузамещенного полуторного гидрата. После внесения солей взбалтывали в течение одной минуты (во избежание образования комков) и центрифугировали в течение 5 мин при 4500 об/мин, отбирали 5 мл верхней части экстракта и переносили в центрифужную пробирку емкостью 15 мл, которая содержала смесь сорбента Bondesil-PSA (0,15 г), C18 (0,15 г) и сульфата магния (0,9 г). Пробирку энергично встряхивали в течение одной минуты и центрифугировали 5 мин при 2700 об/мин, отбирали 1 мл экстракта в микрофлакон, упаривали в токе азота досуха, остаток растворяли в 100 мкл подвижной фазы и хроматографировали.

Для характеристики эффективности пробоподготовки использовали степень извлечения:

, где c_k и c_0 – концентрация аналита, полученная в ходе анализа, и начальная концентрация аналита, введенная в пробу.

Результаты и обсуждение. Фторхинолоны и хинолоны обладают кислотным характером, поэтому в подвижную фазу вводили фосфорную кислоту и разделение проводили в присутствии мицелл гептасульфоната натрия. Варьировали содержание кислоты в подвижной фазе, концентрацию ПАВ и создавали градиент для лучшего разделения хинолонов. На рисунке 1. представлена хроматограмма смеси 6 хинолонов, полученная в оптимальных условиях: $t = 35\text{ }^\circ\text{C}$; градиент: фосфатный буфер (20 мМ дигидрофосфат калия, 1,2 г/л 1-гептасульфонат натрия, фосфорная кислота до pH=2,2) – ацетонитрил (об. %): 20 (0–3 мин), 17 (3–7 мин), 40 (7–10 мин) и 20 (10–15 мин). Расход подвижной фазы 1,0 мл/мин, длина волны детектирования 280 нм, объем вводимой пробы 10 мкл.

В настоящее время для быстрого извлечения пестицидов и очистки экстрактов применяют способ дисперсионной твердофазной экстракции QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe – быстрый, простой, дешевый, эффектив-

Таблица 1

Степени извлечения антибиотиков (в скобках указано относительное стандартное отклонение – *sr*) из различных матриц при использовании пробоподготовки QuEChERS (*n* = 3, *P* = 95)

Матрица	Эноксацин	Дано-флоксацин	Ломефлоксацин	Энро-флоксацин	Оксалиновая кислота	Дифлоксацин
Мясо курицы	95 ± 1 (0,01)	62 ± 7 (0,12)	73 ± 4 (0,06)	87 ± 6 (0,07)	93 ± 7 (0,08)	96 ± 4 (0,04)
Свинина	77 ± 9 (0,12)	53 ± 5 (0,09)	69 ± 6 (0,09)	86 ± 6 (0,07)	96 ± 5 (0,05)	99 ± 2 (0,02)
Говядина	91 ± 10 (0,10)	69 ± 5 (0,05)	82 ± 5 (0,06)	95 ± 3 (0,03)	94 ± 5 (0,06)	97 ± 3 (0,03)
Сыр	93 ± 2 (0,02)	71 ± 5 (0,05)	85 ± 6 (0,07)	85 ± 3 (0,04)	69 ± 1 (0,02)	99 ± 1 (0,01)
Ветчина	68 ± 4 (0,05)	77 ± 2 (0,03)	69 ± 1 (0,02)	95 ± 5 (0,05)	70 ± 7 (0,10)	99 ± 1 (0,01)
Печень говяжья	72 ± 2 (0,03)	65 ± 5 (0,08)	65 ± 4 (0,06)	86 ± 2 (0,02)	64 ± 4 (0,06)	100 ± 0,7 (0,01)
Молоко	85 ± 3 (0,04)	98 ± 3 (0,04)	83 ± 3 (0,04)	93 ± 2 (0,03)	68 ± 3 (0,05)	100 ± 0,7 (0,01)
Мед	99 ± 1 (0,01)	65 ± 5 (0,08)	83 ± 5 (0,06)	99 ± 4 (0,04)	75 ± 3 (0,04)	99 ± 1 (0,01)
Яйца	91 ± 1 (0,01)	76 ± 2 (0,03)	85 ± 1 (0,01)	96 ± 5 (0,06)	96 ± 7 (0,07)	99 ± 1 (0,01)

ный, точный и надежный) [4]. Экстракцию целевых компонентов проводят ацетонитрилом в присутствии буферизирующих солей. Очистку экстрактов от липидов, жиров и белков осуществляют насыпными сорбентами Bondesil-PSA, C₁₈, графитированной сажей, ионообменными смолами и их комбинациями.

В данной работе мы применили этот прием для извлечения остаточных количеств антибиотиков из пищевых продуктов и очистки их экстрактов. Выбор соотношения сульфата магния, адсорбентов Bondesil-PSA и C₁₈ осуществляли по максимальным значениям степеней извлечения хинолонов из реальных объектов и они составили на 5 г пробы: сульфата магния – 0,9 г, Bondesil-PSA и C₁₈ – по 0,15 г.

В таблице 1 показаны степени извлечения антибиотиков из различных матриц при использовании QuEChERS в оптимальных условиях. Степень извлечения в зависимости от матрицы колеблется от 62 до 100%.

Установлено, что на хроматографические пики хинолонов (в

выбранных условиях пробоподготовки и очистки экстракта) не влияют компоненты матриц пищевых продуктов и кормов (белки, жиры, липиды и пр.) (рис. 2).

В таблице 2 представлены аналитические характеристики методики определения хинолонов. Градуировочные характеристики линейны в диапазоне 0,05–10 мкг/мл ($R^2 \geq 0,99$) для каждого антибиотика. Пределы обнаружения (ПО) рассчитаны при отношении сигнал/шум = 3, а пределы определения (ПКО) – при отношении сигнал/шум = 10. Пределы определения антибиотиков в пробах с учетом навески и концентрирования экстракта варьируются от 0,008 до 0,12 мг/кг.

Результаты анализа продуктов питания и кормов показывают достаточно высокую точность разработанной методики, относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,09 (табл. 1, 3). В большинстве проанализированных продуктов установлено превышение остаточных количеств фторхинолонов.

Таблица 2

Аналитические характеристики методики определения фторхинолонов и оксолиновой кислоты при диапазоне линейности градуировочной характеристики 0,05–10 мкг/мл (n = 3, P = 0,95).

Антибиотик	t _r , мин	Уравнение градуировочной характеристики	R ²	Предел обнаружения, мкг/мл	Предел определения, мкг/мл	Предел обнаружения при навеске 5 г, мг/кг	Предел определения при навеске 5 г, мг/кг
Эноксацин	3,38	y=-5992+40106x	0,9928	0,02	0,05	0,004	0,01
Дано-флоксацин	4,53	y=-1357+42621x	0,9904	0,01	0,04	0,002	0,008
Ломе-флоксацин	4,87	y=-9619+60674x	0,9983	0,04	0,1	0,008	0,02
Эпро-флоксацин	5,37	y=-15848+89105x	0,9974	0,01	0,04	0,002	0,008
Оксолиновая кислота	6,26	y=-6780+32167x	0,9946	0,2	0,5	0,04	0,10
Дифлоксацин	8,86	y=-24759+66095x	0,9915	0,2	0,6	0,04	0,12

Таблица 3

Результаты определения антибиотиков (в скобках указано относительное стандартное отклонение – sr) в некоторых реальных объектах (n = 3, P = 95, мг/кг).

Матрица	Эноксацин	Дано-флоксацин	Ломе-флоксацин	Эпрофлоксацин	Оксолиновая кислота	Дифлоксацин
Мясо курицы	-	-	-	0,018±0,005 (0,08)	-	-
Свинина	-	-	-	-	-	-
Молоко	-	0,044±0,003 (0,09)	-	-	-	-
Корм для рыб	0,13±0,02 (0,06)	0,19±0,03 (0,05)	-	0,12±0,03 (0,07)	-	-
Сельдь копченая	1,84±0,07 (0,08)	0,14±0,01 (0,07)	1,44±0,06 (0,09)	-	0,21±0,04 (0,08)	-
Говядина	-	-	-	-	-	-
Пельмени	-	0,22±0,03 (0,07)	-	0,51±0,04 (0,04)	-	-

Выводы. Разработана методика одновременного определения шести хинолонов в пищевых продуктах методом ВЭЖХ-ДМД. Предложено использовать для извлечения антибиотиков из пищевых продуктов быстрый и безопасный прием пробоподготовки QuEChERS. Показана эффективность методики анализа реальных объектов с применением предлагаемой методики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005. – С. 842–850.
 2. *Gigosos P.G., Revesado P.R., Cadahia O., Fente C. A., Vázquez B.I.* et al. Determination of quinolones in animal tissues and eggs by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection // *J. Chromatogr. A*, 2000. – V. 871. – P. 31–36.

4. *Pecorelli I., Galarini R., Bibi R., Floridi A.J., Casciarri E., Floridi A.*. Simultaneous determination of 13 quinolones from feeds using accelerated solvent extraction and liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta*, 2003. – V. 483. – P. 81–89.
 5. *Anastasiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D., Schenk F.J.* Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and «dispersive solid-phase extraction» for the

determination of pesticide residues in produce // *J. AOAC Int.*, 2003. – V. 86. – № 2. – P. 412–431.

REFERENCES:

1. *Mashkovsky M.D.* Medicines. M: New Wave, 2005. – P. 842–850 (in Russian).
 2. *Gigosos P.G., Revesado P.R., Cadahia O., Fente C. A., Vázquez B.I.* et al. Determination of quinolones in animal tissues and eggs by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection // *J. Chromatogr. A*, 2000. – V. 871. – P. 31–36.
 3. *Pecorelli I., Galarini R., Bibi R., Floridi A.J., Casciarri E., Floridi A.*. Simultaneous determination of 13 quinolones from feeds using accelerated solvent

extraction and liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta*, 2003. – V. 483. – P. 81–89.

4. *Anastasiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D., Schenk F.J.* Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and «dispersive solid-phase extraction» for the determination of pesticide residues in produce // *J. AOAC Int.*, 2003. – V. 86. – № 2. – P. 412–431.

V.G. Amelin, N.M. Volkova, A.V. Tretyakov, O.I. Abramenkova, A.A. Timofeev

Simultaneous determination of quinolone antibiotics residues in food by a chromatographic method using QuEChERS sample preparation

Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Animal Health», 600901, Vladimir, Russian Federation

The following method is suggested to simultaneously identify 6 quinolone antibiotics in food products by high performance liquid chromatography with diode matrix detector including enoxacin, danofloxacin, lomefloxacin, enrofloxacin, difloxacin, oxolinic acid, using for this purpose a simplified, fast and safe QuEChERS sample preparation. Sample weight being 5 g, antibiotics identification limits were 0.002-0.04 mg/kg. Relative standard deviation in analysis results does not exceed 0.09. The duration of the analysis is about 1 h.

Key words: food products, , high performance liquid chromatography with diode matrix detector (HPLC-DMD), quinolone antibiotics.

Материал поступил в редакцию 11.04.2013 г.

УДК 543.2 - 543.42 : 614.7

АНТРОПОГЕННЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В АТМОСФЕРЕ МОСКВЫ

А.Т. Лебедев, О.В. Полякова, Д.М. Мазур

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Химический факультет, 119991, г. Москва

Качество воздуха является важнейшей характеристикой при оценке здоровья населения. Поэтому улучшение качества воздушной среды безусловно является важнейшей общенародной задачей. Москва – один из крупнейших городов мира с населением более 10 миллионов человек. Это большой промышленный центр. Тысячи самых разнообразных химических соединений ежедневно оказываются в атмосфере города в связи с работой промышленных предприятий, транспорта, 20 ТЭЦ, строительными работами и т. д. Официальные экологические лаборатории проводят мониторинг загрязнения атмосферы на регулярной основе, однако определяются лишь несколько соединений: неорганические газы, пыль, пятиокись ванадия, бензол, толуол, этилбензол, ксилолы, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен. На основании хромато-масс-спектрометрических анализов образцов снега, отбираемых на территории Москвы в 2011–2013 гг. удалось идентифицировать и оценить уровни более 500 органических экотоксикантов. В настоящей работе основное внимание помимо классических ксенобиотиков уделено нестандартным антропогенным соединениям, которые редко попадают в сферу внимания экологов.

Ключевые слова: загрязнение атмосферы, экотоксиканты, ГХ/МС, анализ снега, Москва, приоритетные загрязняющие вещества.

Развитие промышленности всегда сопровождается появлением новых соединений и материалов на их основе. Так или иначе, компоненты производимых продуктов оказываются в различных объектах окружающей среды. Зачастую влияние этих веществ на окружающую среду и человека, в частности, исследуется только спустя какое-то время, когда концентрация данного компонента становится относительно высокой. Экологическая ситуация формируется под влиянием многих факторов, таких как транспорт, воздушный перенос на дальние расстояния, наличие свалок, промышленных предприятий, ТЭЦ и т.д. Для адекватной оценки экологической ситуации необходимо регулярно проводить обзорные анализы образцов объектов окружающей среды как для мониторинга концентраций уже известных соединений, так и для обнаружения новых неизвестных веществ.

Цель исследования. Проведенное исследование было нацелено на оценку загрязнения атмосферы Москвы в зимний период. Для выполнения поставленной задачи нами в течение трех лет (в марте 2011–2013) отбирались по 8–12 образцов снега по окружности МКАД, периметр которой составляет 109 км, и в нескольких точках парковых зон города. Точки пробоотбора на МКАД указаны на рис. 1.

Толщина снежного покрова в разные годы в местах пробоотбора колебалась от 35 до 70 см. Керны снега отбирали с помощью трубы

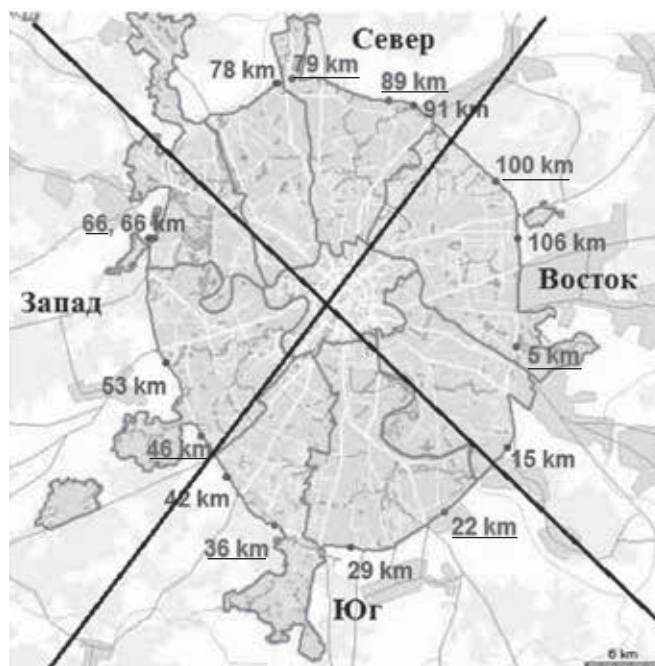


Рис. 1. Точки пробоотбора по периметру МКАД в 2011–2013 гг. (2011 г.)

Лебедев Альберт Тарасович (Lebedev Albert Tarasovich), доктор химических наук, профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, г. Москва. a.lebedev@org.chem.msu.ru
Полякова Ольга Владимировна (Polyakova Olga Vladimirovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, г. Москва. polyakova@org.chem.msu.ru
Мазур Дмитрий Михайлович (Mazur Dmitry Mikhailovich), МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, г. Москва. neodmitrii@gmail.com

диаметром 10 см. Снег помещали в трехлитровые стеклянные банки, которые предварительно были тщательно вымыты водой затем смесью пероксида водорода и серной кислоты (1:5) и высушены в сушильном шкафу при 180 °С. Снег растапливали при комнатной температуре, а талую воду фильтровали через бумажные фильтры.

Масс-спектрометрия является на сегодняшний день наиболее чувствительным, информативным и надежным методом качественного и количественного анализа органических экотоксикантов в пробах объектов окружающей среды [1, 2]. Поэтому для скринингового анализа был выбран именно этот метод в режиме ГХ/МС, наиболее подходящий для летучих и полунлетучих органических соединений.

Подготовку воды к анализу проводили по методу 8270 Агентства по охране окружающей среды США [3]: 1 л воды подщелачивали до pH = 11, трижды экстрагировали 60 мл дихлорметана, экстракты объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем водную фазу подкисляли серной кислотой до pH = 2 и повторяли процедуру экстракции. Перед анализом кислые и щелочные экстракты концентрировали до объема 1 мл и объединяли.

Анализ органических соединений проводили на времяпролетном хроматомасс-спектрометре с электронной ионизацией Pegasus 4D фирмы LECO (США). Энергия ионизации составляла 70 эВ, сканируемые массы 29–500 Да. Для газовой хроматографии применялась капиллярная силиконовая колонка SPB-5 толщиной 0,25 мкм, длиной 30 м, в температурном режиме: 40 °С (4 мин.) – 10 °С мин⁻¹ – 300 °С (10 мин). Образцы объемом 1 мкл вводили в инжектор хроматографа без деления потока при температуре 270 °С. В качестве внутренних стандартов использовали пердейтерированные нафталин, фенантрен и хризен. При идентификации веществ опирались на данные поиска в библиотеке масс-спектров NIST08. Более тщательную идентификацию проводили, используя «ручную» расшифровку масс-спектров на основе известных спектро-структурных корреляций [4]. Приоритетные экотоксиканты, входящие в список Агентства по охране окружающей среды США для метода 8270 [3], определяли количественно с использованием факторов отклика, рассчитанных по стандартным смесям (Mega Mix 8270, SV Internal Standard Mix 2 mg/ml; Restek). Для прочих соединений проводили полуколичественную оценку, принимая факторы отклика этих соединений равными единице.

Дополнительно все пробы были проанализированы на времяпролетном хроматомасс-спектрометре LECO Pegasus GC-HRT с разрешающей способностью 25000 в режимах ионизации: электронная ионизация, тлеющий разряд. Этот прибор позволял установить элементный состав компонентов смесей, повышая тем самым надежность идентификации как целевых, так и нецелевых компонентов [5]. Для электронной ионизации использовали колонку Rxi-5SilMS длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной нанесенной фазы 0,25 мкм (Restek Corporation, Bellefonte, PA). Энергия ионизации составляла 70 эВ, сканируемые массы 35–510 Да. Образцы объемом 1 мкл вводили в инжектор хроматографа при температуре 270 °С, без деления потока на протяжении 75 секунд, а далее с делением потока 10:1. Затем инжектор продували гелием со скоростью 3 мл/мин. Температуры инжектора, трансферной линии и источника ионизации были 270 °С, 300 °С и 320 °С соответственно. Температурный режим задавался следующим образом: 40 °С (5 мин.) – 10 °С мин⁻¹ до 250 °С – 6 °С/мин⁻¹ до 300 °С (10 мин). В случае использования тлеющего разряда использовали колонку Rtx-5 (Restek) длиной 10 м, с внутренним диаметром 180 мкм, толщиной

нанесенной фазы 0,2 мкм. В газоразрядной камере использовали аргон. Анализ проводили с делением потока 10:1. Температурный режим колонки такой же, как и при использовании электронной ионизации.

В результате проведенных анализов снега было идентифицировано более 500 индивидуальных органических соединений. Основные результаты исследования опубликованы в работе [6]. Обнаруженные органические вещества были представлены следующими основными классами:

- Полихлорированные бифенилы
- Насыщенные углеводороды
- Карбонильные соединения
- Органические эфиры фосфорной кислоты
- Ионол и родственные ему соединения
- Карбоновые кислоты и их эфиры
- Спирты и простые эфиры
- Алкилзамещенные ароматические углеводороды
- Азотсодержащие соединения
- Терпены
- Фталаты
- Гликоли
- Хлорсодержащие соединения
- Фураны
- Фенолы
- Серосодержащие соединения

Качественный состав химических соединений в изученных пробах снега был весьма схож, хотя количественные характеристики заметно различались от пробы к пробе. Это свидетельствует о достаточно полном охвате всех полунлетучих соединений, присутствующих в атмосфере города. Кроме приоритетных экотоксикантов особое внимание было уделено веществам, встречающимся реже и для которых не удалось найти количественных характеристик токсичности. Данная публикация касается, прежде всего, именно этих веществ, хотя речь пойдет и о хорошо известных экотоксикантах.

Следует подчеркнуть, что использование снега для оценки загрязнения атмосферы носит косвенный характер. Снег является отличной депонирующей матрицей, в которой даже весьма лабильные соединения, например, фенолы, могут существовать достаточное время. Со снегом очень удобно проводить пробоподготовку, поскольку нет необходимости проводить серьезную очистку образца для устранения влияния мешающих компонентов, которая неизбежно приводит и к потерям целевых аналитов. Тем не менее, следует понимать, что определенная концентрация ксенобиотика в снеге не может быть однозначно пересчитана в его концентрацию в атмосфере. По крайней мере, до настоящего времени соответствующих исследований и расчетов не проводилось. В отличие от атмосферы, воды и почвы отсутствуют и ПДК экотоксикантов в снеге. Поэтому сложно делать прямые выводы об опасности того или иного вещества на основании его концентрации в снеге. Тем не менее, снег действительно аккумулирует и органические, и неорганические соединения в течение всей зимы. Например, пробы, отобранные в Москве в конце марта, содержали загрязняющие вещества, оседающие со снегом с декабря по март, т.е. в течение четырех месяцев.

Анализ снежных проб для оценки состояния атмосферы стал использоваться в конце 1980-х годов во всем мире [7]. Мы неоднократно использовали его для проведения нецелевых анализов с целью обнаружения максимального числа органических соединений и составления списка возможных приоритетных загрязняющих веществ. Интересные результаты были получены для Москвы и Московской области, Карелии, Финляндии, Байкала [8–10]. Данные по мировому опыту масс-спектрометрических исследований по загрязнению снега органическими соединениями представлены в обзоре [7].

Чтобы сделать какую-то оценку реальной опасности обнаруженных соединений, мы сравнивали полученные величины с рыбохозяйственными ПДК [11], считая, что со временем все эти соединения с тальми водами окажутся в водоемах.

Говоря о классических экотоксикантах, следует отметить высокие уровни бенз[а]пирена (5–500 нг/л). Это означает, что в некоторых точках на северо-востоке Москвы рыбохозяйственная величина ПДК была перекрыта практически в 100 раз [6]. Кстати, суммарная концентрация нефтяных углеводородов также была несколько выше установленной ПДК (50 мкг/л).

Хотя проводилось целевое определение приоритетных фенолов по списку US EPA в значимых количествах (~0,5 ПДК, 500 нг/л), был обнаружен исключительно незамещенный фенол. Очень высокими оказались концентрации фталатов. Всего идентифицировано 24 представителя этого класса антропогенных экотоксикантов. Концентрация наиболее опасного из них, дибутилфталата, во многих местах превышала ПДК (1 мкг/л) на 2 порядка. Высоки также содержания связанных с ним изомерных диизобутилфталата и ди-(вторбутил)фталата. На втором месте

по концентрации оказался бис-(2-этилгексил)фталат. Однако поскольку его ПДК существенно мягче, зарегистрированные концентрации оказались ниже этой величины [6]. Во всех пробах без исключения были зарегистрированы давно запрещенные в России полихлорированные бифенилы. Их концентрации невелики (10–100 нг/л), а равномерное распределение по всей территории Москвы означает отсутствие значимых точечных источников этих экотоксикантов на территории города. Возможно, речь может идти о трансграничном переносе [6].

С широким распространением полимерных материалов связано также детектирование в окружающей среде антиоксидантов. Наиболее часто встречающимися на территории России антиоксидантами являются соединения на базе *трет*-бутилфенола. Основное из них – 2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилфенол (ионол), однако следует отметить, что в пробах снега 4-этил- и 4-нитропроизводные присутствуют практически в таких же количествах [6]. Токсичность этих соединений не высока, поэтому, несмотря на распространенность, их можно пока не включать в списки приоритетных экотоксикантов.

Наше особое внимание привлек обнаруженный во всех пробах 2012 и 2013 годов дихлорнитрометан (CHCl₂NO₂). Пик этого соединения был достаточно интенсивным на хроматограммах по полному ионному току всех образцов, что означает, что его можно отнести к макрокомпонентам (рис. 2). При этом надо учитывать, что это вещество является летучим и большая его часть терялась во время пробоподготовки, предназначенной для выделения полувolatile соединений [3]. Реальные концентрации этого вещества в пробах могут быть на порядок больше указанных в таблице 1. Масс-спектр низкого разрешения не позволял с уверенностью заявлять, что идентифици-

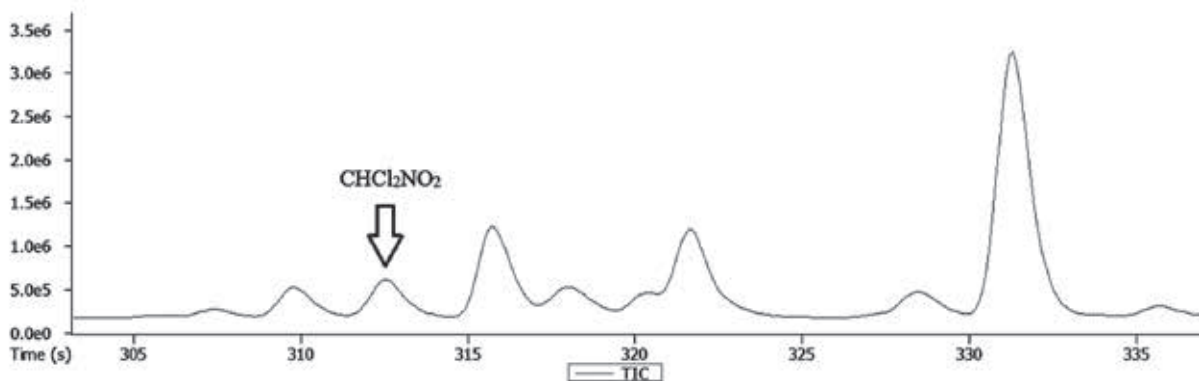


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы (305–335 с) пробы снега по полному ионному току.

Таблица 1

Концентрации дихлорнитрометана и тетрахлорэтана в пробах снега в доли МКАД в 2012 году (мкг*л⁻¹).

Соединение	Пробы снега							
	15 км	29 км	42 км	53 км	66 км	78 км	91 км	106 км
Дихлорнитрометан	18	16	15	22	17	23	19	18
1,1,2,2-Тетрахлорэтан	7	20	26	28	33	160	28	43

руемое соединение – это дихлорнитрометан, поскольку молекулярный ион был едва заметен, а основной пик масс-спектра соответствовал фрагменту CHCl_2 , который характерен для распада и других галогеналканов. Так как стандарт для этого вещества отсутствовал, использовать время удерживания дихлорнитрометана в условиях данного анализа не представлялось возможным (рис.3).

Использование высокого разрешения позволило установить элементный состав ионов. Более того, удалось детектировать молекулярный ион (рис. 4), что позволяет однозначно идентифицировать соединение как дихлорнитрометан [5].

Оценочные концентрации дихлорнитрометана в пробах, отобранных в 2012 году, приведены в таблице 1. К сожалению, отсутствуют данные по токсичности этого соединения, поскольку специально оно не синтезируется, а единственным сообщением по обнаружению его в окружающей среде является работа [11], в которой он детектирован в осадках на территории Швеции и Польши. В качестве возможных путей проникновения этого вещества в окружающую среду можно предположить испарение из водопроводной воды, поскольку дихлорнитрометан известен в качестве побочного продукта дезинфекции воды [12], а также восстановление хлорпикрина (CCl_3NO_2), который до сих пор применяют в России в качестве фумиганта. Однако эти варианты являются маловероятными. Наиболее реалистичным источником этого соединения являются мусоросжигательные заводы [13]. Учитывая постоянное присутствие этого соединения в атмосфере Москвы в значительных количествах, вероятно, имеет смысл провести оценку его токсичности.

Помимо дихлорнитрометана достойно внимания еще одно соединение из класса летучих галогеналканов – 1,1,2,2-тетрахлорэ-

тан. Это соединение входит в список приоритетных загрязняющих веществ в США [14]. Учитывая вновь, что использование методики проподготовки EPA 8270 приводит к потере летучих органических веществ, обнаружение в пробах снега довольно высоких концентраций тетрахлорэтана (особенно в северной пробе на 78 км МКАД) означает, что в действительности концентрация данного компонента в разы больше. Принимая во внимание, что рыбохозяйственная ПДК для 1,1,2,2-тетрахлорэтана составляет 50 мкг/л [15], имеет смысл рассмотреть это соединение в качестве кандидата для списка приоритетных загрязняющих веществ для Москвы.

Для большинства классов органических экотоксикантов концентрации в снегу мало изменялись от года к году (2011–2013). Исключение составляют органические эфиры фосфорной кислоты (ОЭФК), концентрации которых возрастают. ОЭФК используются в качестве антипиренов, т.е. веществ, препятствующих возгоранию, пластификаторов, в качестве противопенных реагентов и добавок в смазочные материалы, растворы антифризов и гидравлические жидкости. За последние годы мировое потребление ОЭФК существенно выросло. В 2001 году их потребление в Западной Европе составило 83 000 тонн, тогда как в 1998 году эта цифра составляла 58 000 тонн. Трис(2-хлорэтил)фосфат (ТХЭФ) включен Европейской Комиссией во второй список приоритетных экотоксикантов [16], а трис(1-хлор-2-пропил)фосфат (ТХПФ) и трис(1,3-дихлор-2-пропил)фосфат (ТДХПФ) включены в четвертый список приоритетных экотоксикантов [17]. На сегодняшний день информации по концентрациям ОЭФК в объектах окружающей среды не так много, и ЕС пока еще продолжает оценку рисков, которые представляют данные соединения для окружающей среды. Информации о

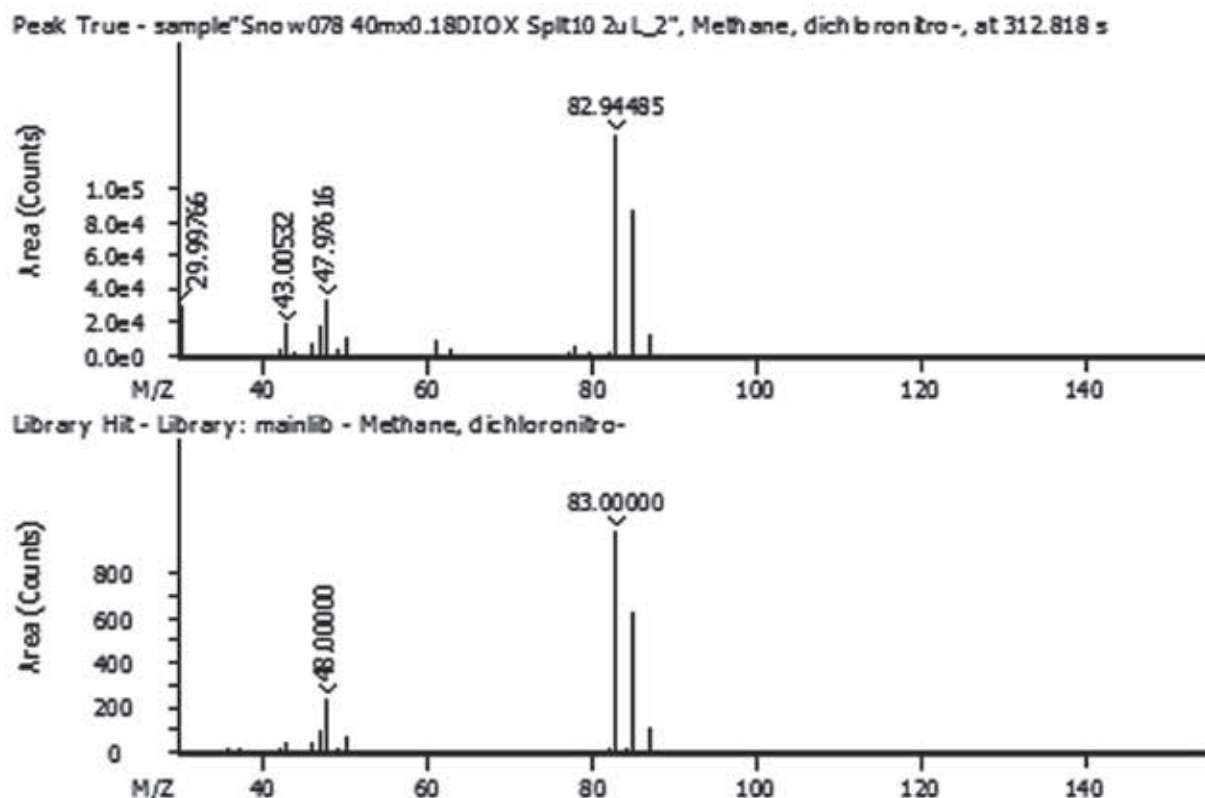


Рис. 3. Экспериментальный и библиотечный масс-спектры дихлорнитрометана.

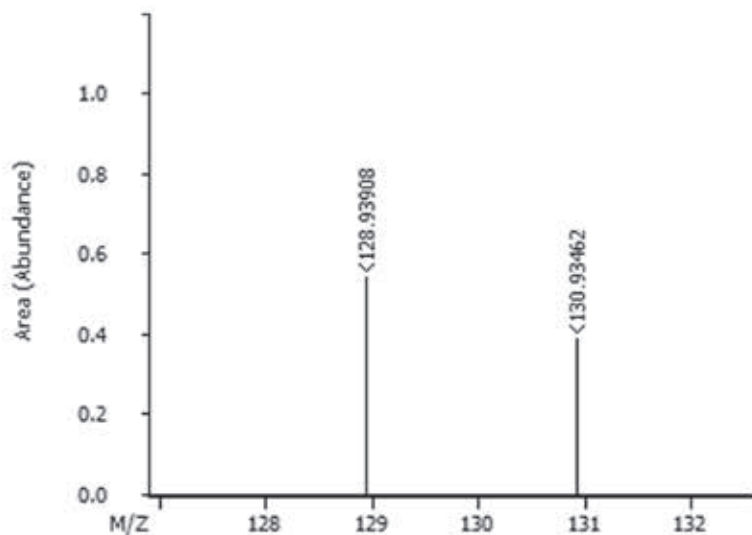


Рис. 4. Фрагмент масс-спектра дихлорнитрометана, содержащий два наиболее интенсивных пика изотопного кластера молекулярного иона.

токсичности ОЭФК довольно мало, но, несмотря на это, хлорированные ОЭФК, трибутилфосфат (ТБФ) и трис(2-этилгексил) фосфат (ТЭГФ) по некоторым данным обладают пероральной токсичностью от низкой до средней. Трифенилфосфат (ТФФ) наиболее токсичен в отношении водных организмов. В отличие от известных антипиренов, полибромированных дифениловых эфиров, органофосфаты менее опасны. Их становится все больше в объектах окружающей среды, и как было показано, транспорт является основным источником данного класса экотоксикантов. Следует также отметить, что концентрации фосфатов оказались наиболее высокими в западных пробах. Исключение составили крезилфосфаты, равномерно распределенные по всему периметру МКАД (табл. 2).

Транспорт является наиболее вероятным источником дибензотиофенов. Эти соединения являются компонентами дизельного топлива. Их равномерное распределение по всему периметру кольцевой дороги указывает на отсутствие других точечных источников.

Достаточно интересным и ранее не входившим в сферу интересов экологических служб классом органических загрязняющих веществ оказались легкие алкилпиридины. Скорее всего, их источником вновь является транспорт. Эти соединения особенно заметны в пробах свежего снега, причем их уровни могут достигать микрограмма на литр талой воды. Их отличием от многих других регистрируемых соединений является достаточно высокая растворимость в воде, что приводит к занижению количественных результатов определения в связи с неполным извлечением во время экстракции дихлорметаном, а также их удалением из снега с талой водой во время оттепелей. Это означает, что их реальные уровни в атмосферном воздухе могут быть очень высокими. Вероятно, имеет смысл сделать прямые замеры концентрации алкилпиридинов в воздухе города и сравнить полученные результаты с токсикологическими характеристиками этих соединений.

Ранее не вставал и вопрос детектирования в воздухе сульфонов. Три сульфона обнаружены практически во всех пробах. Максимальные концентрации зарегистрированы в западной пробе на

66-м км МКАД [6]. Источник этих соединений не очень понятен. Однако следует отметить, что они все чаще обнаруживаются в пробах окружающей среды. Элементарная сера, зарегистрированная в двух пробах, может быть связана с широким использованием природного газа, часто содержащего этот элемент. Следует особо отметить, что использование метода ионного циклотронного резонанса с преобразованием Фурье [18] продемонстрировало, что сероорганические соединения являются основными малолетучими загрязняющими веществами атмосферного воздуха Москвы. Более двух тысяч элементных составов (без разделения на изомеры) этих малолетучих соединений было идентифицировано в пробах снега в 2012 году.

Отдельного упоминания заслуживают алкиловые эфиры N,N-диэтилдитиокарбаминной кислоты. В пробах снега в 2011 году зарегистрировано 12 соединений этой группы в количестве от 0,05 до 0,28 мкг л⁻¹. Источники и назначение этих соединений, а также их токсикологические характеристики не очевидны. В 2012 и 2013 годах эти соединения детектировались лишь в следовых уровнях.

Среди прочих азотсодержащих соединений можно выделить хинолин, изохинолин, N,N-диметил- и дибутилформамиды. Эти соединения используются в химической промышленности.

Заключение. В результате трехлетних экспериментов по ГХ/МС определению органических полелетучих загрязняющих веществ в московском снеге идентифицировано несколько сотен индивидуальных химических веществ. Среди известных экотоксикантов тревогу вызывают фталаты, полихлорированные бифенилы, бенз[а]пирен, тетрахлорэтан, фенолы. Однако для подавляющего большинства идентифицированных соединений величины ПДК отсутствуют, а информация о токсичности ограничена. Дихлорнитрометан, алкилпиридины, алкиловые эфиры N,N-диэтилдитиокарбаминной кислоты, органофосфаты и многочисленные сероорганические соединения, безусловно, требуют как регулярных прямых замеров их концентрации в воздухе, так и уточнения их токсикологических характеристик.

Таблица 2

**Концентрации органических эфиров фосфорной кислоты в пробах снега
вдоль МКАД (мкг*кг⁻¹) 2011 г.**

	Соединение	15-й км	29-й км	42-й км	53-й км	66-й км	78-й км	91-й км	106-й км
1	Триэтилфосфат	0,15	0,87	0,11	0,22	0,83	0,73	0,61	0,28
2	Трибутилфосфат	3,1	3,9	5	1,6	0,86	2,4	4	2,8
3	Трис(2-хлорэтил)фосфат	0,76	1,1	0,76	3,4	2,8	0,43	1,2	5,2
4	Трис(1-хлор-2-пропил)фосфат	0,45	0,1	0,1	0,84	0,86	1	0,36	0,1
5	Дибутилфенилфосфат	–	следы	0,07	0,85	следы	следы	следы	0,1
6	Трифенилфосфат	0,09	0,03	0,03	0,26	0,26	0,1	0,07	0,09
7	Крезилдифенилфосфат	0,04	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03
8	Крезилдифенилфосфат (изомер)	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Lebedev A.T. Environmental mass spectrometry. *Ann. Rev. Anal. Chem.* 2013; 6: 163–189.
2. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия для анализа объектов окружающей среды. М.: Техносфера, 2013: 632.
3. (A.T. Lebedev) Mass-spektrometrija dlya analiza ob'ektov okruzhajuschej sredi. Moscow: Tekhnosfera; 2013: 632.
4. Method 8270D. Semivolatile Organic Compounds by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS), US Environmental Protection Agency, 2007.
5. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Бинном; 2003: 493.
6. (A.T. Lebedev) Mass-spektrometrija v organicheskoj khimii. Moscow: Binom; 2003: 493.
7. Lebedev A.T., Polyakova O.V., Mazur D.M., Artaev Y.B. The benefits of high resolution mass spectrometry in environmental analysis. *Analyst.* 2013; 138(22): 6946–6953.
8. Lebedev A.T., Polyakova O.V., Mazur D.M., Bolshov M.A., Seregina I.F. Estimation of contamination of atmosphere of Moscow in winter. *J. Anal. Chem.* 2012; 67(14): 1039–1049; оригинальная русская версия в Масс-спектрометрия. 2012; 9(1): 5–15.
9. Lebedev A.T., Mazur D.M., Polyakova O.V., Hanninen O. Snow samples as markers of air pollution in mass spectrometry analysis. in *Environmental Indicators*, Ed. by R. Armon and O. Hanninen, Springer, 2014, in press.
10. A.T. Lebedev, O.V. Polyakova, O. Hanninen. The Sustainable City ed. By C. Brebbia, A. Ferrante. UK: WIT Press Stevenage; 2000: 103–112.
11. Lebedev A.T., Polyakova O.V., Hanninen O. Organic pollutants in snow of urban and rural Russia and Finland. *Toxicological and Environmental Chemistry.* 2000; 75: 181–194.
12. Lebedev A.T., Sinikova N.A., Nikolaeva S.N., Polyakova O.V., Khrushcheva M.L., Pozdnyakov S. Metals and organic pollutants in snow surrounding an iron factory. *Environ. Chem. Lett.* 2003; 1: 107–112.
13. Lamiewski K., Boren H., Grimvall A. Identification of Volatile and Extractable Chloroorganics in Rain and Snow. *Environ. Sci. Technol.* 1998; 32: 3935–3940.
14. Richardson S.D., Ternes T.A. Water Analysis: Emerging contaminants and Current issues. *Anal. Chem.* 2011; 83: 4614–4648.
15. Lamiewski K., Boren H., Grimvall A., Ekelund M. Pyrolysis-gas chromatography of chloroorganic compounds in precipitation. *Journal of Chromatography A.* 1998; 826: 201–210.
16. US EPA list of priority pollutants. Available at: <http://water.epa.gov/scitech/methods/cwa/pollutants.cfm>
17. Перечень рыбохозяйственных нормативов: предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение. Изд-во ВНИРО, 2010. 214 с. *Perechen' rybohozjajstvennykh normativov: predel'no dopustimyyh kontsentratsii (PDK) i orientirovочно bezopasnykh urovnei vozdeystviya (OBUV) dlya vody vodnykh ob'ektov, imeyushchikh rybohozjajstvennoe znachenie* (List of Fishery Farming Regulations: Maximum Permissible Concentrations (MPC) and Tentative Safe Exposition Levels (TSEL) of Hazardous Chemicals in Water of Aquaculture Objects), Moscow: VNIRO, 2010. 214p.
18. European Commission. Regulation (EC) No. 2268/95 of 27 September 1995 concerning the second list of priority substances as foreseen under Council Regulation (EEC) No. 793/3. European Chemicals Bureau.
19. European Commission. Regulation (EC) No. 2364/2000 of 25 October 2000 concerning the fourth list of priority substances as foreseen under Council Regulation (EEC) No. 793/3. European Chemicals Bureau.
20. Polyakova O., Mazur D., Bolshov M., Seregina I., Harir M., Schmitt-Kopplin Ph., Lebedev A.T. GC-MS study of Moscow snow samples in 2011 and 2012. *EMEC13.* 2012, 5–8 December, Moscow, Russia, 26.

A.T. Lebedev, O.V. Polyakova, D.M. Mazur

Anthropogenic organic compounds in the atmosphere of Moscow

Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, 119991, Moscow, Russian Federation

Air quality is a parameter of primary importance when it deals with estimation of population health. Therefore the improvement of the air quality remains a crucial national (and international) task. Moscow is one of the major cities in the world with population over 10 million people. It is a large industrial center. Thousands of the most various compounds appear in the atmosphere of Moscow every day due to functioning of numerous industrial enterprises, transport, 20 heat and power stations, construction activity, etc. Official environmental laboratories carry on monitoring of the atmospheric pollution on the regular basis. However only few compounds are monitored: inorganic gases, dust, vanadium oxide, benzene, toluene, ethylbenzene, xylenes, phenol, formaldehyde, benzo[a]pyrene. Based on the GC/MS studies of the snow samples collected in Moscow in 2011–2013, more than 500 organic compounds were identified and their levels were estimated. In the present paper the main attention is attracted besides classic xenobiotics to emergency anthropogenic contaminants which are rarely taken into consideration by ecologists.

Key words: atmospheric pollutants, ecotoxicants, GC/MS, snow analysis, Moscow, priority pollutants.

Материал поступил в редакцию 10.01.2014 г.

БЮЛЛЕТЕНЬ



Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

УДК 54-3 : 615.9

КЛАССИФИКАЦИЯ СМЕСЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С СОГЛАСОВАННОЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ СИСТЕМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И МАРКИРОВКИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ (СГС)

Х.Х. Хамидулина^{1,2},
Д.Н. Рабикова¹

¹ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 117105, Москва
²ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, 123995, г. Москва

Статья посвящена принципам и подходам к классификации опасности смесей химических веществ для здоровья в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химической продукции (СГС).

Ключевые слова: токсичность, опасность, классификация, маркировка, смесь химических веществ.

В настоящее время проблемы химической безопасности носят важный характер и вызывают серьезную озабоченность, как на национальном, так и международном уровнях.

Так, основным направлением в области безопасного обращения химических веществ в мире является классификация и маркировка химической продукции в соответствии с требованиями Согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС/GHS).

Направленная на унификацию и гармонизацию подходов к оценке опасности и классификации химических факторов среды обитания человека, снижение необходимости в проведении испытаний и оценки химических веществ и их смесей, опасность которых была должным образом оценена и определена с учетом международных норм и правил, разработанная Международной организацией труда (МОТ), Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Подкомитетом экспертов по перевозке опасных грузов Экономического и Социального Совета Организации Объединен-

ных Наций (UNCETDG) СГС, система успешно внедряется за рубежом и уже используется в более чем 68 странах мира.

СГС лежит в основе согласования правил и законодательства по вопросу безопасного обращения химической продукции на региональном, государственном и межгосударственном уровнях и, кроме всего, является фактором улучшения международной торговли химической продукцией.

Огромную значимость несут процедуры проведения исследований химических веществ, руководство по тестированию ОЭСР. При проведении данных исследований испытательные лаборатории и оборудование в них должны отвечать требованиям «Надлежащей лабораторной практики GLP (Good Laboratory Practice)».

СГС включает следующие элементы: согласованные критерии классификации опасности веществ и их смесей в зависимости от их опасности для здоровья человека и окружающей среды, а также опасностей, обусловленных их физико-химическими свойствами; согласованные элементы системы информирования, включающие

Хамидулина Халида Хизбулаевна (Khamidulina Khalida Khizbulaevna), доктор медицинских наук, директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и медицины труда ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва, director@rpo.hv.ru
Рабикова Динара Нуруллаевна (Rabikova Dinara Nurullaevna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, г. Москва, rabikova_dn@rpo.hv.ru

требования к маркировке и паспортам безопасности.

Классификация опасностей предусматривает 3 этапа: определение соответствующих данных об опасных свойствах вещества или смеси; их последующий анализ в целях оценки опасности; решение о целесообразности классификации вещества или смеси в качестве опасного и установление степени опасности путем сопоставления полученных данных с согласованными критериями классификации опасностей СГС.

Классификация опасности химических веществ и смесей (отнесение к виду, классу) производится в зависимости от вида и степени опасности химических веществ и смесей, путем сопоставления имеющихся данных с установленными критериями классификации опасности.

Критерии классификации опасности химических веществ и смесей в каждом случае относятся к конкретному виду опасности или к конкретной группе тесно связанных между собой видов опасности.

СГС охватывает все виды опасности химической продукции и дает возможность классифицировать не только чистые вещества, но и их растворы и смеси.

В связи с тем, что на сегодняшний день в мировом обороте находится более 70 тысяч видов химической продукции, которую в своем большинстве составляют смеси, вопрос классификации опасности данных смесей носит актуальный характер.

Для значительной части смесей ограничены данные о специфических и отдаленных эффектах, это связано с длительными временными и финансовыми затратами.

Достоинством СГС является то, что она дает апробированный алгоритм действия для оценки опасности смесей.

Критерии, установленные для классификации опасности той или иной смеси, допускают использование имеющихся данных по смеси в целом и/или по аналогичным смесям и/или данные по компонентам этой смеси.

Общие принципы классификации опасности смесей химических веществ по воздействию на организм заключаются в следующем:

а) при наличии данных по результатам испытаний (экспериментальных данных) смеси в целом классификация ее опасности производится на основе этих данных;

б) при отсутствии экспериментальных данных по смеси в целом для классификации ее опасности используются принципы интерполяции, включенные в каждый раздел по конкретному виду опасности, с целью установить возможность классификации опасности этой смеси на основании данных принципов;

в) в случае отсутствия экспериментальных данных по смеси в целом и информации, которая позволила бы применить принципы интерполяции, для классификации используются методы оценки опасности на основе известной информации по отдельным компо-

нентам смеси (расчетные методы).

В соответствии с требованиями СГС результаты классификации опасности смесей, проведенные с использованием экспериментальных данных, приоритетны над результатами классификации, полученными при помощи расчетных методов.

Острая токсичность. Обязательными показателями оценки опасности смесей являются параметры ее острой токсичности.

Химические вещества и смеси могут быть отнесены к одной из пяти классов опасности острой токсичности при введении в желудок, нанесении на кожу или при ингаляционном воздействии, в соответствии с численными критериями, приведенными в таблице 1. Значения острой токсичности выражены в показателях DL_{50} (при введении в желудок, нанесении на кожу), или CL_{50} (ингаляционное воздействие), или в оценках острой токсичности (ООТ).

Для изучаемых смесей с известным составом и классифицированных с использованием экспериментальных данных классификация опасности, основанная на их воздействии на здоровье, должна все равно проводиться в следующих случаях:

– если соотношение компонентов претерпело значительные изменения по сравнению с исследуемой смесью. Процентное содержание (вес или объем) одного или нескольких компонентов в смеси выходит за пределы, указанные в таблице 2.

– если изменился состав смеси. Один или несколько компонентов, были заменены или добавлены или могут появиться опасные для здоровья.

В случае если смесь изучена и имеются экспериментальные данные в целом, то классификация всегда производится на основе этих данных.

Если данные испытаний для классификации опасности смеси в зависимости от ее последствий для здоровья не являются достаточными, но есть данные испытаний, достаточные для классификации отдельных компонентов в смеси и/или данные испытаний о смеси, похожей на ту, что подлежит проверке, то для классификации смеси применяются принципы интерполяции.

Разбавление.

Если испытываемая смесь разбавляется разбавителем, имеющим эквивалентную или более низкую токсичность, чем наименее токсичный компонент в исходной смеси, и не ожидается, что добавленный компонент может повлиять на токсичность других компонентов, то новая разбавленная смесь может быть классифицирована как эквивалентная исходной испытанной смеси.

Когда испытываемая смесь с острой токсичностью разбавляется водой или другим нетоксичным веществом или смесью, опасность новой смеси оценивается на основании данных об исходной смеси с учетом ее разбавления. Например, если исходная смесь, имеющая показатель DL_{50} , равный 1000 мг/кг, была раз-

Таблица 1

Классы опасности химических веществ, обладающих острой токсичностью по воздействию на организм

Путь поступления в организм	Класс опасности 1	Класс опасности 2	Класс опасности 3	Класс опасности 4	Класс опасности 5
При введении в желудок, мг/кг массы тела	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000

Путь поступления в организм	Класс опасности 1	Класс опасности 2	Класс опасности 3	Класс опасности 4	Класс опасности 5
При нанесении на кожу, мг/кг массы тела	≤ 50	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	
Газы, ppm*	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	
Пары, мг/л	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	
Пыль и туман, мг/л	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	

*Концентрация газов выражена ppm – частей на миллион объема(в)/(млн.-1 в).

бавлена таким же объемом воды (т.е. в два раза), то показатель DL₅₀ разбавленной смеси будет составлять 2000 мг/кг.

Если смесь №1 отнесена к классу опасности 1, а концентрация компонентов испытываемой смеси №2, отнесенных также к классу опасности 1, увеличивается, то новую смесь следует отнести к

классу опасности 1 без проведения дополнительных исследований.

Интерполяция внутри одного класса опасности.

Если имеются три смеси с идентичными компонентами и смеси № 1 и № 2 относятся к одному и тому же классу опасности, а

Таблица 2

Допустимые отклонения от первоначальной концентрации компонентов в смеси

Исходное содержание компонента в смеси С, %	Допустимые отклонения от первоначальной концентрации компонента, %
≤ 2,5	± 30
2,5 < C ≤ 10	± 20
10 < C ≤ 25	± 10
25 < C ≤ 100	± 5

смесь № 3 состоит из тех же компонентов, но концентрация этих компонентов имеет промежуточное значение между концентрациями компонентов в смесях № 1 и № 2, то смесь № 3 принадлежит к тому же классу опасности, что и смеси № 1 и № 2.

Например, смесь № 1, состоящая из 58% бензола, 40% толуола и 2% ксилола, классифицируется как смесь, обладающая острой токсичностью при попадании на кожу, класса опасности 2.

Смесь № 2, состоящая из 80% бензола, 10% толуола и 10% ксилола, также классифицируется как смесь, обладающая острой токсичностью при попадании на кожу, класса опасности 2.

В соответствии с принципами интерполяции смесь № 3, состоящая из 70% бензола, 25% толуола и 5% ксилола, также должна быть классифицирована как смесь, обладающая острой токсичностью при попадании на кожу, класса опасности 2.

Классификация опасности смеси на основе ее компонентов (формула аддитивности).

При отсутствии данных целиком по смеси используется формула аддитивности (1), которая учитывает вклад каждого компонента в характеристике острой токсичности при внутрижелудочном, накожном и ингаляционном воздействии на организм.

В случае если данные по всем компонентам имеются, то для обеспечения точности классификации опасности и однократно-

го проведения расчета оценка острой токсичности (далее ООТ) должна:

а) включать компоненты с известной острой токсичностью, относящиеся к одному из классов опасности острой токсичности в соответствии с СГС;

б) не учитывать компоненты, которые считаются не имеющими острую токсичность (например вода, сахар);

с) не учитывать компоненты, если их испытание на острую токсичность при предельном значении при введении в желудок (2000 мг/кг) дает отрицательный результат.

Если общая концентрация соответствующих компонентов с неизвестной острой токсичностью ≤ 10%, то расчет производится по нижеприведенной формуле (1).

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ATE_i}, \quad (1)$$

$$ATE_{mix} = \frac{100}{\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ATE_i}}$$

где, ATE_{mix} – расчетная оценка острой токсичности (ООТ_{mix}) –

значение DL_{50} или CL_{50} для смеси;

C_i – концентрация i -го компонента смеси, выраженная в массовых или объемных процентах;

n – число компонентов (i составляет от 1 до n);

ATE_i – оценка острой токсичности i -го компонента (OOT_i) – значение DL_{50} или CL_{50} .

Пример:

Компонент	Концентрация (%)	Данные испытаний
Компонент 1	16	LD_{50} : 1600 мг/кг
Компонент 2	4	Оценка диапазона острой токсичности: $200 < LD_{50} < 2000$ мг/кг
Компонент 3	80	LD_{50} : 3450 мг/кг

Решение:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \frac{16}{1600} + \frac{4}{200} + \frac{80}{3450}$$

Следовательно: $ATE_{mixture} = 1880$ мг/кг, Класс опасности 4 (см. табл. 1). Символ **!**; сигнальное слово: осторожно; краткая характеристика опасности: вредно при проглатывании (см. табл. 3).

Если общая концентрация соответствующих компонентов с неизвестной острой токсичностью превышает 10%, то расчет проводится по формуле (2).

$$\frac{100 - \sum_{j=1}^m C_j}{ATE_{mix}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ATE_i},$$

$$ATE_{mix} = \frac{100 - \sum_{j=1}^m C_j}{\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ATE_i}}, \tag{2}$$

где, ATE_{mix} – расчетная оценка острой токсичности (OOT_{mix}) – значение DL_{50} или CL_{50} для смеси;

C_i – концентрация i -го компонента смеси с неизвестной токсичностью, выраженная в массовых или объемных процентах;

m – число компонентов с неизвестной токсичностью (i составляет от 1 до m); n – число компонентов (i составляет от 1 до n);

ATE_i – оценка острой токсичности i -го компонента (OOT_i) – значение DL_{50} или CL_{50} .

Проведенный ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора сравнительный анализ параметров токсикометрии смесей, полученных в эксперименте и расчетным методом с использованием формул ГГС по вкладу в токсичность каждого компонента смеси, показал почти абсолютное совпадение результатов. В таблице 3 представлены конкретные элементы маркировки смеси, которые классифицированы как принадлежащие к классам 1-5 по острой токсичности.

Для каждого вида воздействия на организм (разъедание/раздражение кожи и глаз; респираторная и кожная сенсibilизация, мутаген-

ность, канцерогенность, воздействие на органы-мишени, аспирация) в зависимости от количества веществ, обладающих данным видом воздействия, в смеси разработаны качественные и количественные критерии, определяющие класс опасности смеси в целом.

Разъедание/раздражение кожи и глаз. При классификации опасностей смесей на предмет раздражения/разъедания кожи и глаз «учитываемыми компонентами» смеси являются те, которые присутствуют в концентрациях $\geq 1\%$ (масса/масса твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и пара; объем/объем газов). Исключением являются компоненты смеси, обладающие разъедающим действием ($pH \leq 2$ или $\geq 11,5$), которые в концентрации менее 1%, могут оказывать влияние на классификацию смеси по раздражающему/разъедающему воздействию на кожу.

В целом подход к классификации смесей в качестве раздражающих или разъедающих кожу и глаза при наличии данных о компонентах, а не о смеси в целом, основан на теории аддитивности, состоящей в том, что каждый разъедающий или раздражающий компонент способствует общим раздражающим или разъедающим свойствам смеси пропорционально его активности и концентрации.

Разъедание/раздражение кожи. В таблице 4 представлены критерии для классификации химических веществ и их смесей, обладающих раздражающим действием. При оценке последствий раздражения следует учитывать период восстановления поврежденной кожи. В случае сохранения воспаления до конца периода наблюдения у двух или более подопытных животных с возникновением алопеции (ограниченные участки поверхности), гиперкератоза, гиперплазии и шелушения, такое вещество или смесь рассматривается в качестве раздражающего.

В таблице 5 показаны пороговые значения/предельные значения концентрации для использования при определении раздражающего или разъедающего действия смеси для продукции на кожные покровы.

Для смесей, содержащих сильные кислоты или основания, в качестве классификационных критериев следует использовать pH в соответствии с таблицей 6, так как смесь, содержащая разъедающие или раздражающие компоненты, которые не могут быть классифицированы на основе аддитивного подхода, изложено в таблице 5. В таблице 7 представлены конкретные элементы описания опасности для смесей, которые классифицированы как оказывающие раздражающее или разъедающее действие на кожу.

Пример: Есть три смеси (А, В, С) с идентичными компонентами, где смеси А и В уже испытаны и находятся в одной и той же категории раздражения/разъедания, а смесь С имеет промежуточные концентрации токсически активных компонентов смесей А и В; тогда смесь С будет отнесена к той же самой категории разъедания/раздражения, что и А и В.





Смесь А состоит из:

Компоненты	Концентрация (%)	Класс опасности
Компонент 1	60	1
Компонент 2	30	3
Компонент 3	10	3

Поскольку компонент 1, причисленный к классу опасности 1 по разъеданию кожи, присутствует в смеси в 60%-й концентрации, продукт следует классифицировать как коррозионный по отношению к коже и таким образом он помещен

Таблица 3

Элементы маркировки острой токсичности

	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4	Класс 5
Символ					Без символа
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности: – пероральная	Смертельно при проглатывании	Смертельно при проглатывании	Токсично при проглатывании	Вредно при проглатывании	Может быть вредным при проглатывании
– дермальная	Смертельно при контакте с кожей	Смертельно при контакте с кожей	Токсично при контакте с кожей	Вредно при контакте с кожей	Может быть вредным при контакте с кожей
– при ингаляционном воздействии	Смертельно при вдыхании	Смертельно при вдыхании	Токсично при вдыхании	Вредно при вдыхании	Может быть вредным при вдыхании

в класс опасности 1; (см. табл. 5) символ – разъедание; сигнальное слово – опасно; краткая характеристика опасности – вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз (см. табл. 7).

Разъедание/раздражение глаз. В таблице 8 приводятся пороговые значения/пределные значения концентрации для использования при определении того, следует ли классифицировать смесь как раздражающую или как серьезно повреждающую глаза. Классификация опасности смесей с компонентами, для которых не может применяться подход, рассматриваемый в таблице 8, излагается в таблице 9.

Пример:

Компоненты	Регистрационный номер CAS	Концентрация (%)
Фосфористая кислота	13598-36-2	30–60
Соляная кислота	7647-01-0	5–10

Формальдегид	50-00-0	> 0,2
Вода	7732-18-5	30

Поскольку соляная кислота, отнесенная к классу опасности 1 по разъеданию глаз/кожи, присутствует в смеси в концентрации 5–10%, продукт следует классифицировать как разъедающий глаза/кожу и отнести к классу опасности 1; символ – разъедание; сигнальное слово – опасно; краткая характеристика опасности – вызывает серьезное повреждение глаз.

Респираторная/кожная сенсibilизация. Смесей относят к подклассам опасности 1A или 1B в соответствии с критериями, указанными в таблице 11. Смесь следует классифицировать как оказывающую сенсibilизирующее действие при ингаляционном воздействии или оказывающую сенсibilизирующее действие при нанесении на кожу, если хотя бы один компонент классифицирован как вещество, оказывающее сенсibilизирующее действие при ингаляционном воздействии или вещество, оказывающее сенсibilизирующее

Таблица 4

Классификация смесей, оказывающих раздражающее действие на кожные покровы

Классы опасности	Критерии
2 Раздражающее вещество	1) среднее значение $\geq 2,3 - < 4,0$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных через 24, 48 и 72 часа после удаления повязки и в случае замедленной реакции последовательно в течение 3 дней после начала кожной реакции; или 2) воспаление, сохраняющееся к концу периода наблюдения обычно продолжительностью в 14 дней у по крайней мере 2 животных, особенно при наличии алопеции (ограниченная площадь), гиперкератоз, гиперплазия и шелушение; или 3) в некоторых случаях, когда существуют явные различия в реакции у животных, при очень определенных положительных эффектах, связанных с химическим воздействием у одного животного, однако меньше, чем в приведенных выше критериях.
3 Умеренно раздражающее вещество	Среднее значение в размере $\geq 1,5 - < 2,3$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных после 24, 48 и 72 часов воздействия и в случае замедленной реакции, в течение 3 последовательных дней после начала кожной реакции (если химические вещества и их смеси не отнесены к классу опасности 2, указанному выше).

щее действие при нанесении на кожу, и присутствует в концентрации не ниже соответствующего порогового значения/предельного значения для твердого вещества, жидкости или газа, указанного в таблице 12. Предупредительная маркировка смесей, обладающих сенсibiliзирующим действием указана в табл. 13.

Пример:

Компоненты	Регистрационный номер CAS	Концентрация (%)
Фосфористая кислота	13598-36-2	30-60
Соляная кислота	7647-01-0	5-10

Таблица 5

Классификация опасности смесей, содержащих вещества, обладающие различной степенью раздражающего/разъедающего действия

Сумма компонентов, вызывающих поражение (некроз)/раздражение кожи и отнесенных к следующим классам опасности	Суммарная концентрация компонентов (C, %), позволяющая отнести смесь к следующим классам опасности, вызывающих поражение (некроз)/раздражение кожи		
	Класс опасности 1	Класс опасности 2	Класс опасности 3
Класс опасности 1	$C \geq 5$	$5 > C \geq 1$	–
Класс опасности 2	–	$C \geq 10$	$10 > C \geq 1$
Класс опасности 3	–	–	$C \geq 10$
(10-класс опасности 1) + класс опасности 2	–	$C \geq 10$	$10 > C \geq 1$
(10-класс опасности 1) + класс опасности 2 + класс опасности 3	–	–	$C \geq 10$



Таблица 6

Концентрация компонентов смеси, для которых не применяется аддитивный подход и которые определяют классификацию опасности смесей в качестве опасной для кожи

Компоненты, вызывающие поражение (некроз)/раздражение кожи, для которых не применим аддитивный подход	Суммарная концентрация компонентов C, %	Класс опасности смеси
Кислота с $pH \leq 2$	≥ 1	1
Щелочь с $pH \geq 11,5$	≥ 1	1
Другие компоненты, отнесенные к классу опасности 1	≥ 1	1
Компоненты, отнесенные к классу опасности 2, включая кислоты и щелочи	≥ 3	2

Таблица 7

Элементы маркировки для едкой/вызывающей раздражение кожи продукции

	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Символ			Без символа
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает раздражение кожи	Вызывает умеренное раздражение кожи

Формальдегид	50-00-0	> 0,2
Вода	7732-18-5	30

Фосфористая и соляная кислоты, присутствующие в смеси, не являются сенсбилизаторами кожи и дыхательных путей. Формальдегид является сенсбилизатором кожи (подкласс опасности 1А). Поскольку формальдегид присутствует в смеси в дозе > 0,2%, продукт следует классифицировать как кожный сенсбилизатор, причисленный к классу опасности 1; (см. табл. 12) символ – опасность для здоровья человека; сигнальное слово – осторожно; информирование об опасности – может вызвать реакцию на коже (см. табл. 13).

Мутагенность. Этот вид опасности в первую очередь связан с химическими веществами, которые могут вызывать мутацию в зародышевых клетках человека и передаваться потомству. Однако испытания на мутагенность/генотоксичность *in vitro* и на соматических клетках млекопитающих *in vivo* также учитываются при классификации опасности веществ и их смесей.

При классификации исследуемых эффектов в зародышевых клетках следует руководствоваться результатами испытаний, рекомендованных ОЭСР.

Примерами испытаний *in vivo* на предмет наследуемой мутагенности зародышевых клеток являются:

- испытание доминирующей летальной мутации у грызунов;
- оценка наследуемой транслокации у мышей;
- испытания на локус-специфичность у мышей.

Примеры испытаний *in vivo* соматической мутагенности клеток:

- испытание хромосомной аберрации костного мозга у млеко-

питающих;

- SPOT-тест на мышцах;
- микроядерный эритроцитный тест на млекопитающих.

Классификация опасности для мутагенов зародышевых клеток представлена в таблице 14.

Таблица 8

Концентрация компонентов смеси, отнесенной к классу 1 по воздействию на кожные покровы и/или к классам опасности 1 или 2 по воздействию на глаза, определяющая классификацию смесей в качестве опасной для глаз

Концентрация, определяющая классификацию смеси в качестве вызывающей	Классификация суммы компонентов смеси	
	необратимые последствия для глаз	обратимые последствия для глаз
	класс опасности 1	класс опасности 2
Класс опасности 1 по воздействию на глаза или кожные покровы	≥ 3	≥ 1%, но < 3%
Класс опасности 2/2А по воздействию на глаза		≥ 10%
(10 × класс опасности 1 по воздействию на глаза) + класс опасности 2/2А по воздействию на глаза		≥ 10%
Класс опасности 1 по воздействию на кожные покровы + класс опасности 1 по воздействию на глаза	≥ 3%	≥ 1%, но < 3%
10 × (класс опасности 1 по воздействию на кожные покровы + класс опасности 1 по воздействию на глаза) + подкласс опасности 2А/2В по воздействию на глаза		≥ 10%

Таблица 9

Концентрация компонентов смеси, для которой не применяется аддитивный подход, для классификации смеси в качестве опасной для глаз

Компонент смеси	Концентрация в смеси	Классификация смеси в качестве оказывающей воздействие на глаза
Кислота с pH ≤ 2	≥ 1%	класс опасности 1
Щелочь с pH ≥ 11,5	≥ 1%	класс опасности 1
Другие разъедающие (класс опасности 1) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности	≥ 1%	класс опасности 1
Другие раздражающие (класс опасности 2) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности, включая кислоты и щелочи ≥ 3% класс 2	≥ 3%	класс опасности 2

Таблица 10

Элементы маркировки, вызывающей серьезное повреждение/раздражение глаз продукции



	Класс 1	Класс 2A	Класс 2B
Символ			Без символа
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Вызывает серьезное повреждение глаз	Вызывает серьезное раздражение глаз	Вызывает раздражение глаз

Таблица 11

Класс и подклассы опасности для кожных сенсibilизаторов

Класс и подкласс опасности	Критерии классификации
I	Вещества классифицируются как вещества, оказывающие сенсibilизирующее действие при кожном воздействии: а) если существует доказательство того, что вещество при контакте с кожей может привести к сенсibilизации существенного числа людей; б) если существуют положительные результаты соответствующих исследований на животных
IA	Вещества, проявляющие: а) высокую частоту воздействия на организм человека; б) высокий потенциал воздействия на животных, дающий основание прогнозировать существенное сенсibilизирующее действие на людей. В качестве критерия рассматривается степень выраженности реакции
IB	Вещества, показывающие: а) низкую умеренную частоту воздействия на организм человека; б) низкий умеренный потенциал воздействия на животных, дающий основание прогнозировать возможность сенсibilизирующего действия на людей. В качестве критерия рассматривается степень выраженности реакции

Таблица 12

Пороговые значения/предельные значения концентрации для компонентов смеси, классифицированных как вещества, оказывающие сенсibiliзирующее действие при нанесении на кожу, или вещества, оказывающие сенсibiliзирующее действие при ингаляционном воздействии, для классификации смесей

Классификация компонента	Пороговые/предельные значения концентрации, вызывающие классификацию смесей		
	респираторный сенсibiliзатор, класс опасности 1		кожный сенсibiliзатор, класс опасности 1
	твердое вещество/ жидкость	газ	все агрегатные состояния
Респираторный сенсibiliзатор, класс опасности 1	≥ 0,1%	≥ 0,1%	–
	≥ 1,0%	≥ 0,2%	
Респираторный сенсibiliзатор, подкласс опасности 1А	≥ 0,1%	≥ 0,1%	
Респираторный сенсibiliзатор, подкласс опасности 1В	≥ 1,0%	≥ 0,2%	
Кожный сенсibiliзатор, класс опасности 1	–	–	≥ 0,1% *
	–	–	≥ 1,0%
Кожный сенсibiliзатор подклассе опасности 1А	–	–	≥ 0,1%
Кожный сенсibiliзатор подклассе опасности 1В	–	–	≥ 1,0%

Таблица 13

Элементы маркировки по респираторной или кожной сенсibiliзации



	Респираторная сенсibiliзация класс 1 и подклассы 1А и 1В	Кожная сенсibiliзация класс 1 и подклассы 1А и 1В
Символ		
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Информирование об опасности	Может вызывать симптомы аллергии или астмы или затрудненность дыхания в случае вдыхания	Может вызывать аллергическую реакцию на коже

Таблица 14

Классификация опасности для мутагенов зародышевых клеток

Класс, подкласс опасности	Химические вещества
1	Вызывающие наследуемые мутации или которые следует рассматривать, как если бы они вызывали наследуемые мутации в зародышевых клетках человека
1A	<p>Вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека</p> <p>Критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> – положительные результаты эпидемиологических исследований
1B	<p>Вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека</p> <p>Критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – положительный результат испытаний <i>in vivo</i> наследуемой мутагенности зародышевых клеток млекопитающих; – положительный результат испытаний <i>in vivo</i> соматической мутагенности клеток млекопитающих в сочетании с данными о потенциальной способности вещества вызывать мутации зародышевых клеток. Такое вспомогательное доказательство может быть получено в результате испытаний мутагенности/ генотоксичности <i>in vivo</i> в отношении зародышевых клеток или наличия доказательств о способности вещества или его метаболитов взаимодействовать с генетическим материалом зародышевых клеток; – положительные результаты испытаний мутагенной активности на зародышевых клетках человека без передачи потомству, например повышение частоты анеуплоидии сперматозоидов у подверженных воздействию людей
2	<p>Химические вещества, которые вызывают опасение за состояние здоровья людей в связи с возможностью вызывать наследственные мутации в зародышевых клетках человека</p> <p>Критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – положительный опыт, полученный в результате экспериментов на млекопитающих и, в некоторых случаях, экспериментов <i>in vitro</i>, полученных в испытании <i>in vivo</i> соматической мутагенности клеток млекопитающих или других испытаний <i>in vivo</i> соматической генотоксичности клеток, которые подтверждаются положительными результатами испытаний мутагенности <i>in vitro</i>

Смесь классифицируется в качестве мутагенной, если хотя бы один компонент отнесен к мутагенам класса опасности 1 или 2 и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, приведенного

в таблице 15.
Пример:




Таблица 15

Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смесей, отнесенных к мутагенам зародышевых клеток, определяющих классификацию смесей

Классификация компонента	Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смесей, отнесенных к мутагенам зародышевых клеток, определяющих классификацию смесей		
	мутаген класса опасности 1		мутаген класса опасности 2
	подкласс опасности 1A	подкласс опасности 1B	
Мутаген класса опасности 1A	≥ 0,1	–	–
Мутаген класса опасности 1B	–	≥ 0,1	–
Мутаген класса опасности 2	–	–	≥ 1

Таблица 16

Элементы маркировки мутагенности зародышевых клеток

	Класс 1A	Класс 1B	Класс 2
Символ			
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может вызывать генетические дефекты (указать путь поступления в организм в том случае, если убедительно доказано, что не существует других путей поступления, вызывающих опасность)	Может вызывать генетические дефекты (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)	Существует подозрение относительно вызывания генетических дефектов (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)

Компоненты	Регистрационный номер CAS	Концентрация (%)
Хлорид кальция	95	Не классифицирован
Хромат натрия	5	Класс опасности 1B

Хромат натрия является мутагеном, отнесенным к классу опасности 1, его содержание в смеси > 5%, следовательно смесь классифицируется как мутаген – класс опасности 1; (см. табл. 15). символ – опасность для здоровья человека; сигнальное слово – опасно; краткая характеристика опасности – может вызывать генетические дефекты (см. табл. 16).

Канцерогенность. При классификации канцерогенной опасности химические вещества относят к одному из двух классов опасности на основании убедительных доказательств и допол-

нительных данных, приведенных в таблице 17. В некоторых случаях может потребоваться конкретная классификация, основанная на пути поступления в организм.

Важными показателями, которые должны приниматься во внимание при оценке общего уровня канцерогенной опасности, являются:

- а) тип опухоли и существующая заболеваемость;
- б) многостадийность реакции;
- в) развитие поражений в направлении злокачественности;
- г) уменьшение латентного периода опухоли;
- д) дополнительные факторы, которые могут увеличивать или уменьшать уровень опасности, включают: реакцию у одного или обоих полов; реакцию у отдельного вида или нескольких видов; структурную похожесть или отсутствие таковой по отношению к химическому веществу(ам), по которым существует хорошее фактическое подтверждение канцерогенности; пути поступления в организм; сравнение абсорбции, распределения,

Классификация опасности канцерогенов

Класс, подкласс опасности	Химические вещества
1	– известные или предполагаемые канцерогены человека; – отнесенные к классу опасности 1, произведенных на основе эпидемиологических или иных данных, полученных в ходе испытаний на животных. Далее конкретное химическое вещество может быть отнесено к одному из следующих классов опасности
1A	– имеющие потенциал канцерогенного воздействия на людей; – отнесенные к этому классу опасности по данным о воздействии на человека
1B	– имеющие потенциал канцерогенного воздействия на человека; – отнесенные к этому классу опасности по данным о воздействии на животных. На основе комплекса данных при учете дополнительных данных такие сведения могут быть получены в результате исследований на людях, устанавливающих причинную связь между воздействием на организм человека какого-либо химического вещества и развитием рака (известный канцероген человека). Альтернативным образом подтверждающие данные могут быть получены в результате экспериментов на животных, по которым существуют достаточные доказательства, демонстрирующие канцерогенность для животных (предполагаемый канцероген человека). В каждом конкретном случае вынесение научного суждения требует принятия решения о предполагаемой канцерогенности для человека, полученного на основе исследований, показывающих ограниченное подтверждение канцерогенности у человека вместе с ограниченным подтверждением канцерогенности у подопытных животных
2	– являющиеся предполагаемыми канцерогенами для человека. Отнесение химического вещества к классу опасности 2 производится на основе данных, полученных в результате исследований воздействия на организм человека или животных, однако эти данные не являются достаточно убедительными для отнесения этого вещества к классу опасности 1. На основе значимости полученных данных с учетом дополнительных сведений об ограниченных доказательствах канцерогенности в исследованиях на организм человека или животных.

метаболизма и экскреции между подопытными животными и людьми; возможность ошибочных выводов по результатам испытаний при высоких токсических дозах; характер проявления и его значимость для людей, как, например, мутагенность, цитотоксичность со стимуляцией роста, митогенез, подавление иммунитета.

Классификация опасности смесей осуществляется при наличии данных для всех компонентов смеси или для некоторых компонентов. Смесь классифицируется как канцероген, когда, по крайней мере, один ее компонент был отнесен к канцерогенам класса опасности 1 или 2 и концентрация такого компонента равна или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, указанной в таблице 18. Предупредительная маркировка канцерогенов изложена в таблице 19.

Пример:

Компоненты	Регистрационный номер CAS	Концентрация (%)
Фосфористая кислота	13598-36-2	30–60
Соляная кислота	7647-01-0	5–10
Формальдегид	50-00-0	> 0,2
Вода	7732-18-5	30

Согласно классификации Международного агентства по изучению рака, формальдегид, присутствующий в смеси, отнесен к группе 1 (доказанный канцероген для человека) и причислен к




Таблица 18

Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смеси, классифицированной как канцероген

Классификация компонента	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющих классификацию смесей		
	канцероген класса опасности 1		канцероген класса опасности 2
	класс опасности 1А	класс опасности 1В	
Канцероген подкласса опасности 1А	≥ 0,1	–	–
Канцероген подкласса опасности 1В	–	≥ 0,1	–
Канцероген класса опасности 2	–	–	≥ 0,1

Таблица 19

Элементы маркировки канцерогенов

	Класс 1А	Класс 1В	Класс 2
Символ			
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может вызвать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)	Может вызвать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)	Может вызвать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)

подклассу опасности 1А в соответствии с СГС. Таким образом, смесь можно классифицировать как канцероген подкласс опасности 1А. Так как количество формальдегида превышает > 0,2%, смесь можно рассматривать как канцероген подкласс опасности 1А (см. табл. 18); символ – опасность для здоровья человека; сигнальное слово – опасно; краткая характеристика опасности – может вызывать рак (см. табл. 19).

Репродуктивная токсичность. При классификации опасности воздействия на репродуктивную функцию химическое вещество или смесь могут быть отнесены к двум классам опасности (таблица 20). Во внимание принимаются последствия для половой функции и плодовитости, а также для развития потомства. Последствия для лактации выделены в отдельный класс опасности.

Химические вещества или смеси, оказывающие воздействие на лактацию, относят к отдельному самостоятельному классу опасности. Существует понимание того, что для многих веществ отсутствует информация о возможности оказания вредного воздействия на потомство через лактацию. Однако вещества, которые поступают в организм женщины и которые, как известно, оказывают воздействие на лактацию и которые могут присутствовать (включая метаболиты) в грудном молоке в количествах, достаточных, для

того чтобы вызывать беспокойство за здоровье вскармливаемого грудью ребенка, следует классифицировать таким образом, чтобы проводилось указание на существование такого свойства, опасно-го для вскармливаемых грудью детей.

Классификация химических веществ и смесей при воздействии на лактацию производится на основе:

- а) исследований абсорбции, метаболизма, распределения и выделения, которые указывали бы на вероятность присутствия вещества или смеси в грудном молоке на потенциально токсичных уровнях;
- б) результатов исследований на одном или двух поколениях животных, которые давали бы четкое свидетельство вредного воздействия на потомство в связи с переносом с молоком или вредного воздействия на качество молока;
- в) данных о воздействии на организм человека, указывающих на опасность для детей в течение периода грудного вскармливания.

При классификации репродуктивного токсиканта вся имеющаяся информация о репродуктивной токсичности рассматривается в целом. Это и результаты эпидемиологических исследований, и отчеты об отдельных случаях воздействия на организм человека, и исследования репродуктивной опасности, а также результаты

Классификация опасности для репродуктивных токсикантов

Класс, подкласс опасности	Репродуктивные токсиканты
1	<p>Токсиканты, в отношении которых известно или предполагается воздействие на репродуктивную функцию человека</p> <p>К этому классу опасности относятся химические вещества или смеси, в отношении которых известно, что они оказывают отрицательное воздействие на половую функцию и плодородность, или на развитие людей, или в отношении которых имеются доказательства, полученные в результате исследований на животных, дополненные другой информацией, дающей серьезные основания полагать, что это вещество или смесь обладает возможностью нарушать репродуктивную функцию человека. Для целей регулирования такое вещество или смесь может быть отнесено к подклассу опасности 1А, если доказательства для классификации опасности получены в испытаниях, имеющих отношение к человеку, подклассу опасности 1В, если используются данные испытаний на животных.</p>
1А	<p>Токсиканты, известные как оказывающие вредное воздействие на репродуктивную способность человека</p> <p>Отнесение химического вещества или смеси к этому классу опасности в основном основано на данных о воздействии на людей.</p>
1В	<p>Токсиканты, предположительно оказывающие воздействие на репродуктивную функцию человека</p> <p>Отнесение химического вещества или смеси к этому классу опасности в значительной степени основано на результатах экспериментов на животных. Данные исследований животных должны обеспечить четкие доказательства вредного воздействия на половую функцию и плодородность, или на развитие человека в отсутствие другого токсического воздействия, или, если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то вредное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного неконкретного последствия другого токсического воздействия. Однако когда существует информация о механизме воздействия, которая вызывает сомнения относительно действительности воздействия на человека, то такие вещества или смеси следует отнести к классу опасности 2.</p>
2	<p>Токсикант, оказывающий предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию и развитие человека</p> <p>К этому классу опасности относятся химические вещества или смеси, в отношении которых имеются некоторые доказательства, полученные в результате наблюдения над людьми или экспериментов над животными и, возможно, дополненные другой информацией о вредном воздействии на половую функцию и плодородность или на развитие, при отсутствии другого токсического воздействия, или если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то отрицательное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного неконкретного последствия другого токсического воздействия и когда свидетельство не является достаточно убедительным, для того чтобы отнести данную химическую продукцию к классу опасности 1. Пробелы в исследованиях могут сделать качество доказательств менее убедительным, поэтому в этом случае вещества или смеси следует отнести к классу опасности 2.</p>

изучения воздействия на репродуктивные и связанные с ними эндокринные органы, полученные в исследованиях. В тех случаях, когда информации о веществе недостаточно следует использовать данные о веществах, близких по структуре.

Классификация опасности смесей при наличии данных о всех компонентах или лишь о некоторых компонентах смеси. Смесь классифицируется в качестве репродуктивного токсиканта, в случае если хотя бы один компонент отнесен к классам опасности 1 или 2 по репродуктивной токсичности и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, указанного в таблице 21. Смесь

классифицируется исходя из воздействия на лактацию или через нее, когда, по крайней мере, один компонент классифицирован как оказывающий воздействие на лактацию и присутствует на уровне, равном или превышающем соответствующее пороговое значение/предельное значение концентрации, указанное в таблице 21. Предупредительная маркировка смесей, воздействующих на функцию воспроизводства изложена в таблице 22.

Пример:

Таблица 21

Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смеси, классифицированных в качестве репродуктивных токсикантов или на предмет воздействия на лактацию, что является основанием для классификации опасности смеси

Классификация компонента	Пороговые значения/предельные значения концентрации, обуславливающие классификацию смеси			
	репродуктивный токсикант класса опасности 1		репродуктивный токсикант класса опасности 2	дополнительный класс по воздействию на лактацию
	подкласс опасности 1A	подкласс опасности 1B		
Репродуктивный токсикант Подкласс опасности 1A	≥ 0,1%	–	–	–
	≥ 0,3%			
Репродуктивный токсикант Подкласс опасности 1B	–	≥ 0,1%	–	–
		≥ 0,3%		
Репродуктивный токсикант Класс опасности 2	–	–	≥ 0,1%	–
			≥ 0,3%	
Дополнительный класс по воздействию на лактацию	–	–	–	≥ 0,1%
				≥ 0,3%

Компоненты	Регистрационный номер CAS	Концентрация (%)
Фосфористая кислота	13598-36-2	30–60
Соляная кислота	7647-01-0	5–10
Формальдегид	50-00-0	> 0,2
Вода	7732-18-5	30

Таблица 22

Элементы маркировки, предупреждающие о репродуктивной токсичности




	Класс 1A	Класс 1B	Класс 2	Дополнительный класс для воздействия на или через лактацию
Символ				Символ отсутствует
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Осторожно	Сигнальное слово отсутствует
Краткая характеристика опасности	<p>Может оказать вредное воздействие на фертильность или наносить ущерб неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)</p>	<p>Может оказать вредное воздействие на фертильность или наносить ущерб неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)</p>	<p>Существует подозрение о нанесении ущерба фертильности или неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)</p>	<p>Может нанести ущерб детям, вскармливаемым грудным молоком</p>

Таблица 23

Классификация опасности избирательного действия смесей на органы-мишени и системы при однократном поступлении в организм

Класс опасности	Воздействие
1	Вещества и смеси, вызывающие значительные изменения в органах-мишенях и системах организма человека и подопытных животных при однократном воздействии
2	Вещества и смеси, обладающие потенциальной опасностью избирательного действия на органы-мишени и системы организма животных при однократном воздействии
3	Транзиторное воздействие на органы-мишени. К данному классу опасности относятся вещества и смеси, негативные эффекты воздействия которых на органы-мишени и системы организма человека непродолжительны и обратимы

Формальдегид является репродуктивным токсином, относящимся к категории 1, его содержание в смеси > 0.2%, значит, смесь классифицирована как репродуктивный токсин категории 1 (см. табл. 21), символ – опасность для здоровья человека; сигнальное слово – опасно; краткая характеристика опасности – может оказать вредное воздействие на фертильность или наносить ущерб неродившемуся ребенку (см. табл. 22).

Специфическая избирательная токсичность при однократном или многократном/продолжительном воздействии. Для классификации опасности смеси следует использовать достоверные данные о том, что однократное или многократное/продолжительное воздействие вещества или смеси вызывает у людей или подопытных животных статистически значимые изменения в функции или морфологии ткани/органа. Данные, полученные в исследованиях на людях, являются основным источником доказательства способности вещества или смеси оказывать избирательное действие на органы-мишени и системы организма человека. При оценке опасности следует учитывать не только значимые изменения в одном органе или биологической системе, но и других. Смесь может обладать избирательным действием на конкретный орган или систему человека при различных поступлениях в организм. Критерии классификации опасности смесей, обладающих избирательным

действием на органы-мишени и/или системы представлены в таблице 23.

Для этих классов опасности может быть определен орган/система, подвергшийся воздействию классифицируемого вещества, или же это вещество может быть определено как общесистемный токсикант. Следует определить главный поражаемый токсичностью орган и с этой целью проводить классификацию, например гепатоксиканты, нейротоксиканты и т. д. Следует тщательно оценить данные во избежание включения вторичных последствий эффектов.

Ориентировочные диапазоны значений для оценки воздействия однократной дозы, оказывающей значительное нелетальное токсическое воздействие, в исследовании приведены в таблице 24.

Таблица 24

Ориентировочные диапазоны значений для оценки воздействия однократной дозы

Путь поступления в организм	Единицы	Диапазоны ориентировочного значения		
		класс опасности 1	класс опасности 2	класс опасности 3
При введении в желудок (крысы)	мг/кг массы тела	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	Ориентировочные значения не применяются
При нанесении на кожу (крысы или кролики)	мг/кг массы тела	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	ppm	$C \leq 2500$	$2000 \geq C > 2500$	
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/л	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/л/4 ч	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$	

Химическое вещество, токсичность которого в отношении конкретного органа или системы не изучалась, может быть классифицировано на основе проверенных данных зависимости «структура–активность» и экстраполяции данных результатов исследования структурного аналога, ранее подвергнутого классификации опасности.

Критерии раздражающего действия на дыхательные пути для отнесения вещества к классу опасности 3

а) раздражение дыхательных путей (характеризующееся локальным покраснением, отеком, зудом и/или болью), нару-

шающее респираторную функцию, с такими симптомами, как кашель, боль, удушье и затрудненное дыхание. Данная оценка основывается в первую очередь на данных исследований воздействия на людей;

б) субъективные данные о воздействии на людей могут подкрепляться объективными данными о результатах измерений выраженного раздражения дыхательных путей (РДП) (например электрофизиологические реакции, биомаркеры воспаления в жидкостях назального или бронхоальвеолярного лаважа);

в) наблюдаемые у людей симптомы должны быть типичными

симптомами для всех, подвергшихся воздействию данного вещества;

г) классификация по раздражающему действию на дыхательные пути проводится только тогда, когда не наблюдаются более серьезные последствия для органов и систем, в том числе для респираторной системы.

Критерии наркотического воздействия для отнесения к классу опасности 3

а) угнетение центральной нервной системы, включая последствия наркотического воздействия на людей, такие как сонливость, помрачение сознания, снижение восприимчивости, утрата рефлексов, отсутствие координации и головокружение. Эти последствия могут также проявляться в виде сильной головной боли или тошноты и могут приводить к ухудшению способности к суждениям, головокружению, раздражительности, усталости, ослаблению памяти, нарушениям восприятия и координации, заторможенности реакции и сонливости;

б) последствия наркотического воздействия, наблюдаемые в ходе исследований на животных, могут включать летаргию, отсутствие установочного рефлекса, утрату сознания и атаксию. Если эти последствия не носят транзиторного характера, они должны рассматриваться на предмет отнесения вещества к классу опасности 1 или 2.

Когда отсутствуют надежные данные или данные испытаний по самой конкретной смеси, а принципы экстраполяции не могут быть использованы для проведения классификации опасности, то тогда классификация смеси производится на основе классификации опасности веществ, являющихся компонентами, в соответствии с уровнями порогового значения/предельного значения концентрации, указанными в таблице 25. Предупредительная маркировка смесей, обладающих избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при однократном воздействии указана в таблице 26.

Таблица 25

Пороговые предельные значения концентрации компонентов смеси, отнесенные к классу токсичных для конкретных органов-мишеней или систем веществ

Классификация компонента	Пороговые предельные значения концентрации, определяющие отнесение смеси	
	класс опасности 1	класс опасности 2
Класс опасности 1 Избирательный токсикант органа-мишени	≥ 1,0%	1,0 ≤ компонент < 10%
	≥ 10%	
Класс опасности 2 Избирательный токсикант органа-мишени	–	≥ 1,0%
		≥ 10%

Таблица 26

Элементы маркировки химической продукции, обладающей токсичностью, для конкретного органа-мишени человека в результате однократного воздействия

	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Символ			
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не являются опасными)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если таковые известны, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не наносят ущерб)	Может вызвать раздражение дыхательных путей или Может вызвать сонливость и головокружение

Таблица 27

Классификация опасности для веществ и смесей, обладающих избирательным действием на органы-мишени и/или системы при многократном/продолжительном поступлении в организм

Класс опасности	Воздействие
1	Вещества и смеси, вызывающие значительные изменения в органах-мишенях и системах организма человека или подопытных животных при многократном воздействии
2	Вещества и смеси, обладающие потенциально опасным избирательным действием на органы-мишени или системы организма животных при многократном воздействии

Примечание. В отношении обоих классов опасности может быть определена конкретная объектная система/орган, в первую очередь связанная с классифицируемым химическим веществом или смесью, или же может быть определено соответствующее вещество, выступающее в качестве общего системного токсиканта. Следует определить главный пораженный орган, с этой целью проводить классификацию, например гепатоксиканты, нейротоксиканты. Следует тщательно оценить данные во избежание включения вторичных эффектов.

Для принятия решения об отнесении вещества и смеси к определенному классу опасности следует руководствоваться ориентировочными значениями концентрации/дозы, на уровне которых и

ниже наблюдались токсические эффекты (таблицы 28, 29).

Таблица 28

Ориентировочные значения, применяемые при отнесении вещества и смеси к классу опасности 1

Путь воздействия на организм	Единицы	Ориентировочные значения (доза/концентрация)
При введении в желудок (крысы)	мг/кг мг/с	≤ 10
При нанесении на кожу (крысы или кролики)	мг/кг мг/с	≤ 20
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	ч на млн/б ч/с	≤ 50
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/л/б ч/с	≤ 0,2
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/л/б ч/с	≤ 0,02

Примечание: мг – масса тела, ч – час, с – сутки

Таблица 29

Ориентировочные значения, применяемые при отнесении вещества и смеси к классу опасности 2

Путь воздействия на организм	Единицы	Диапазон ориентировочного значения (доза/концентрация)
При введении в желудок (крысы)	мг/кг мг/с	≤ 10–100
При нанесении на кожу (крысы или кролики)	мг/кг мг/с	≤ 20–200
При ингаляционном воздействии газа (крысы)	ч на млн/б ч/с	≤ 50–250
При ингаляционном воздействии пара (крысы)	мг/л/б ч/с	≤ 0,2–1,0
При ингаляционном воздействии пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/л/б ч/с	≤ 0,02–0,2

Примечание: мг – масса тела, ч – час, с – сутки.

Критерии классификации опасности для смесей, обладающих избирательным действием на органы-мишени и/или системы при многократном/продолжительном поступлении в организм, представлены в таблице 27.

При отсутствии надежной информации или данных испытанной конкретной смеси, а принципы экстраполяции не могут быть использованы, классификация смеси основывается на классификации опасности компонентов смеси. В этом случае

смесь классифицируется в качестве избирательного токсиканта для органа-мишени или системы (указывается конкретный орган) в соответствии с пороговыми предельными значениями концентрации, указанными в таблице 30.

Таблица 30

Пороговые предельные концентрации компонентов смеси, классифицированной в качестве избирательного токсиканта для органа-мишени или системы, обуславливающие класс опасности при классификации смеси



Классифицирование компонента	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смеси	
	Класс опасности 1	Класс опасности 2
Класс опасности 1 Избирательный токсикант для органа-мишени или системы	> 1,0%	1,0 < компонент < 10%
	> 10%	1,0 < компонент < 10%
Класс опасности 2 Избирательный токсикант для органа-мишени или системы	–	> 1,0%
		> 10%

При наличии сочетания токсикантов, затрагивающих более чем одну систему органов, следует уделять особое внимание синергетическому взаимодействию или потенциальному воздействию, поскольку некоторые вещества оказывают воздействие на органы-мишени при концентрациях < 1%, при этом другие компоненты смеси потенциально опасны по данному виду воздействия.

Предупредительная маркировка смесей, обладающих избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при однократном/продолжительном воздействии указана в таблице 31.

Таблица 31

Элементы маркировки избирательной токсичности для органа-мишени в результате многократного воздействия

	Класс 1	Класс 2
Символ		
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути поступления в организм не вызывают опасность)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не вызывают опасность)

Опасность при аспирации. Токсичность при аспирации приводит к тяжелым острым последствиям, таким как химическая пневмония, повреждение легочной ткани различной степени тяжести или смерть в результате аспирации. Аспирация начинается в момент вдыхания, то есть в течение времени, необходимого для вдоха, когда вдыхаемое вещество и смесь находится на перекресте верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта в гортанно-глоточной области. Аспирация смеси происходит тогда, когда после проглатывания они извергаются с рвотными массами.

Критерии классификации опасности при аспирации основываются на параметре кинематической вязкости. Ниже приводится способ преобразования динамической вязкости в кинематическую вязкость

Критерии классификации опасности смесей при аспирации.

К классу опасности 1 относят:

– смесь, которая содержит в совокупности 10% или более вещества или веществ, классифицированных по классу опасности 1, и имеет кинематическую вязкость 20,5 мм²/с или менее, измеренную при 40 °С;

– смесь, которая разделяется на два или более четко различимых слоя, один из которых содержит 10% или более вещества или веществ, отнесенных к классу опасности 1, и имеет кинематическую вязкость 20,5 мм²/с или менее, измеренную при 40 °С.

К классу опасности 2 относят:

– смесь, которая содержит в совокупности 10% или более ве-

щества или веществ, отнесенных к классу опасности 2, и имеет кинематическую вязкость 14 мм²/с или менее, измеренную при 40 °С.

При отнесении смесей к классу опасности 2 использование экспертной оценки, учитывающей поверхностное натяжение, растворимость в воде, температуру кипения и летучесть, имеет важнейшее значение, в особенности когда вещества класса опасности 2 смешаны с водой.

При классификации смеси, которая разделяется на два или более четко различимых слоя, один из которых содержит 10% или более вещества или веществ, отнесенных к классу опасности 2, и имеет кинематическую вязкость 14 мм²/с или менее, измеренную при 40 °С, вся смесь относится к классу опасности 2. Предупредительная маркировка смесей, представляющих опасность при аспирации указана в таблице 32.

Таблица 32

Элементы маркировки для токсичности при аспирации

	Класс 1	Класс 2
Символ		
Сигнальное слово	Опасно	Осторожно
Краткая характеристика опасности	Может быть смертельным при проглатывании и попадании в дыхательные пути	Может быть вредным при проглатывании и попадании в дыхательные пути

Пример:

Компоненты	Концентрация (%)	Класс опасности
Пентаэтиленгексамин	60	Не классифицирован
Ароматические углеводороды C10	30	1
Нафталин	10	Не классифицирован

Ароматические углеводороды C10 являются химикатом, известным как источник аспирационной токсической опасности у человека (класс опасности 1). Его содержание в смеси составля-

ет 30%, следовательно, смесь классифицируется как агент класс опасности 1.

В сегодняшней ситуации, когда на мировом рынке обращается ежедневно возрастающее количество смесевой химической продукции, наличие в руках отечественных токсикологов такого проверенного на опыте специалистов стран Европейского союза, государств-членов ОЭСР, инструмента по оценке опасности как СГС, позволит повысить уровень безопасного обращения химических веществ и их смесей.

Так, новые требования к набору показателей токсичности и опасности и оценке полученных результатов послужили основанием для разработки обновленной версии Автоматизированной распределенной информационно-поисковой си-

стемы (АРИПС) ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» розпотребнадзора «Опасные вещества». АРИПС «Опасные вещества» включает в себя возможность оценки, классификации и маркировки химического вещества по СГС. Широкий доступ к АРИПС «Опасные вещества» федеральных органов власти и промышленных предприятий будет способствовать развитию системы рационального использования и оптимизации процессов обращения химической продукции.

Таким образом, внедрение СГС в отечественную практику по обеспечению химической безопасности приведет к существенному подъему токсикологии в целом, усовершенствованию товарооборота Таможенного Союза, кроме того, у российской промышленности отпадет надобность в двойной классификации и маркировке продукции для оте-

чественного и зарубежного рынка и самое главное – приблизит Россию к процессу взаимопризнания данных с государствами – членами ОЭСР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Согласно на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (СГС) Пятое пересмотренное издание Организации Объединенных Наций, 2013 год http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/05files_r.html
1. Fifth revised edition United Nations, 2013 http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/05files_e.html

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)

Kh.Kh. Khamidulina^{1,2}, D.N. Rabikova¹

Classification of mixtures in accordance with the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).

¹Federal Budget Health Establishment «Russian register of potentially hazardous chemical and biological substances» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being of the Russian Federation, 117105, Moscow, Russian Federation

²State Budgetary Educational Institution (SBEI) of Additional Professional Educations «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education», 123995, Moscow, Russian Federation

The article is devoted to the principles and approaches to the hazard classification of mixtures in relation to human health in accordance with the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).

Key words: chemicals, classification, labeling, hazard, toxicity.

Материал поступил в редакцию 20.12.2013 г.