



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Курляндский Б.А. О нанотехнологии и связанных с нею токсикологических проблемах.....	2
Глушкова А.В., Радиллов А.С., Рембовский В.Р. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему.....	4
Курляндский Б.А. Химическая безопасность России в свете задач госсанэпиднадзора.....	8
Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярёва Т.Д., Киреева Е.П., Хрущева Н.А., Бейкин Я.Б., Фадеева М.М., Постникова Т.В., Журавлёва Н.С., Макаренко Н.П., Солобоева Ю.И., Минигалиева И.А., Сутункова М.П. Коррекция некоторых показателей почечной функции у детей, подвергающихся экологически обусловленной экспозиции к свинцу и кадмию, в результате применения комплекса противотоксических биопротекторов.....	11
Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Мандыч В.Г., Серов В.В., Балашов С.В., Кадушкин А.М. Особенности нарушения функции Th1- и Th2-лимфоцитов при острым отравлении различными токсичными веществами.....	16
Котеленец А.И., Войтович А.М., Наджарян Л.А., Афонин В.Ю., Деменкова Т.В., Дудчик Н.В., Сорока Л.И., Дружинина Е.С., Федорова Т.А., Ткачев С.В. Токсикологическая оценка воды, обработанной диоксидом хлора.....	19
Бондаренко Л.Б., Сапрыкина Н.А., Коваленко В.Н. Пул свободных аминокислот сердца крыс в норме и при введении пиразинамида.....	24
Ильяшенко К.К., Лузников Е.А., Ермохина Т.В., Белова М.В., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б., Федорова Н.В., Годков М.А., Буркина И.А., Биткова Е.Е., Бурдыга Ф.А. Нарушения лабораторных показателей при отравлениях азалептином и смесью психотропных препаратов.....	29
Белова М.В., Ильяшенко К.К., Давыдов Б.В., Нимаев Ж.Ц., Пинчук Т.П. Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия.....	33
Юбилейные даты <i>Юрий Ильич Кундиев</i> (к 80-летию со дня рождения).....	37
Поздравляем	38
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ.....	39
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам.....	41
Информация	42
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 78).....	45
Планируемые международные мероприятия на 2008 г.	48
Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2007 г.	49

Kurlyandskiy B.A. About nanotechnologies and related toxicological issues.....	2
Glushkova A.V., Radilov A.S., Rembovskiy V.R. Nanotechnologies and nanotoxicology – view of the problem.....	4
Kurlyandskiy B.A. Chemical safety of Russia in light of tasks assigned to the state sanitary and epidemiological surveillance.....	8
Katsnelson B.A., Privalova L.I., Degtyaryova T.D., Kireyeva Ye.P., Khrushchyova N.A., Beikin Ya.B., Fadeyeva M.M., Postnikova T.V., Zhuravliyova N.S., Makarenko N.P., Soloboyeva Yu.I., Minigaliyeva I.A., Sutunkova M.P. Correction of certain renal-effect indices as a result of administration of antitoxic bio-protectors in children environmentally exposed to lead and cadmium.....	11
Zabrodskiy P.F., Kirichuk V.F., Mandych V.G., Serov V.V., Balashov S.V., Kadushkin A.M. Particular Disturbances of Th1- and Th2-lymphocytes function at acute poisoning different by toxic chemicals.....	16
Kotelenets A.I., Voitovich A.M., Nadzharyan L.A., Afonin V.Yu., Demenkova T.V., Dudchik N.V., Soroka L.I., Druzhinina Ye.S., Fedorova T.A., Tkachyov S.V. Toxicological assessment of water treated with chlorine dioxide.....	19
Bondarenko L.B., Saprykina N.A., Kovalenko V.N. Free amino acid pools in norm in rat hearts and at administration of pyrazinamide.....	24
Ilyashenko K.K., Luzhnikov Ye.A., Yermokhina T.V., Belova M.B., Davydov B.V., Matveyev S.B., Fyodorova N.V., Godkov M.A., Burykina I.A., Bitkova Ye.Ye., Burdyga F.A. Alteration of laboratory indicators at poisonings by azaleptinum and a mixture of psychotropic preparations.....	29
Belova M.V., Ilyashenko K.K., Davydov B.V., Nimaev Zh.Ts., Pinchuk T.P. Oxidative stress at acute poisonings by cauterizing substances.....	33
Anniversaries <i>Yuriy Ilyich Kundiyev</i> (his 80th anniversary).....	37
Our congratulation	38
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES News on toxicity and hazard of chemical and biological substances.....	39
New publications on toxicology and related disciplines.....	41
Information	42
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 78).....	45
International Congress and Course Calendar in 2008.....	48
List of writings published in «Toxicological Review» in 2007.....	49

УДК 615.9.07

Б.А.Курляндский

**О НАНОТЕХНОЛОГИИ И СВЯЗАННЫХ С НЕЮ
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМАХ***ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора, Москва*

Излагаются основные принципы нанотехнологии. Человек не только потребитель продуктов нанотехнологии, но и участник процесса их производства. Возникает широкий спектр деятельности в области предотвращения опасности продуктов и процесса нанотехнологии. Сформулированы основные задачи, стоящие перед нанотоксикологией.

Ключевые слова: нанотехнология, ассемблер, дисассемблер, токсикология, профилактика.

Прошло всего лишь немногим более полувека со времени открытия Жакоба и Мано и расшифровки механизмов синтеза белка, и вот уже сегодня наука воспроизводит механизмы репликации на микроструктурах, создавая вещества, основанные на совершенно новых технических принципах. Переход от манипуляции с веществом к манипуляции с отдельными атомами и молекулами – это качественный скачок, обеспечивающий беспрецедентные точность и эффективность.

Основой сегодняшней nanoиндустрии является управляемый механосинтез, т. е. составление молекул из атомов с помощью их сближения до тех пор, пока не вступят в действие соответствующие химические связи. Для обеспечения механосинтеза необходим манипулятор, способный захватывать отдельные атомы и молекулы и манипулировать ими в радиусе до 100 нм. Наноманипулятор должен управляться либо макрокомпьютером, либо нанокомпьютером, встроенным в робота сборщика (ассемблера), управляющего манипулятором. Создание подобных манипуляторов дело будущего. Зондовая микроскопия, с помощью которой в настоящее время производят перемещение отдельных молекул и атомов, ограничена в диапазоне действия, в связи с чем сама процедура сборки объектов из молекул на наноуровне не может пока еще быть автоматизирована из-за наличия интерфейса «Человек – компьютер – манипулятор».

Сказанное позволяет прийти к важному выводу: Человек сегодня не только потребитель продуктов нанотехнологии, но и участник про-

цесса их производства. Высказывается, однако, мнение, что к 2020–25 г. система «нанокомпьютер – манипулятор» будет получена и тогда проблема компьютерного воспроизводства без участия человека будет в принципе решена.

Выглядеть это будет приблизительно так. Комплекс роботов (дисассемблеров) будет разбирать на атомы исходный объект, а другой комплекс (ассемблеры) будет создавать копию идентичную оригиналу, вплоть до отдельных атомов. Вот такая перспектива! Но это все в будущем. Сегодняшние успехи нанотехнологии распространяются преимущественно в области электроники, синтеза некоторых химических соединений и материалов, в том числе и медицинских препаратов.

Но 2020 г. близок, а к этому времени предполагается создать первые образцы ассемблеров, а там, глядишь не далеко до самосборки по заданной программе, тем более, что объектом манипуляций станет вся периодическая система элементов.

Сегодня прогнозируется, что основные усилия производителей в области нанотехнологии будут направлены на разработку новых дешевых способов получения продуктов питания, лекарственных препаратов, предметов народного потребления. Возникнут и такие проблемы как утилизация отходов, энергообеспечение и ряд других.

Иначе говоря, возникает широчайший спектр деятельности в области предотвращения опасности для человека продуктов нанотехнологии и процессов их производства.

Вникая в существо вопроса, надо отчетливо себе представлять неизбежность возникновения сложных научных проблем, связанных с воздействием нанотехнологии на организм человека, и опасность вмешательства нанофактора в интимные жизненноважные процессы, протекающие в живом организме.

Отсюда вытекает первая задача — изучение процессов превращения продуктов нанотехнологии в организме человека. Необходимо знать, как поведут себя в организме искусственно собранные вещества, и каковы будут особенности их метаболизма, воздействия на систему рецептор — медиатор, как будет протекать конъюгация и транспорт токсиканта в клетке, механизмы регулирования этими процессами.

Исходя из того значения, которое придается сегодня веществам-разрушителям эндокринных желез, придется глубоко изучать влияние токсикантов на нейроэндокринную регуляцию и взаимодействие с гормональными рецепторами.

Следует предполагать возможность влияния продуктов нанотехнологии на генные структуры и механизмы регуляции синтеза белка. Отсюда следует: токсикогенетика, токсикогеномика, протеомика, генетический полиморфизм.

Неизбежно возникает комплекс проблем, связанных с иммунотоксикологией и аллерготоксикологией и наконец то, что мы называем отдаленными последствиями интоксикации, включая опасность для системы воспроизводства и потомства.

Хотелось бы в связи с нанотехнологией упомянуть еще об одной важной научной проблеме, которая до сих пор не заняла достойного места в профилактической токсикологии и которая наверняка возникнет — это проблема воздействия сверхмалых количеств вещества и возникновения парадоксальных эффектов.

Естественно, что возникнут вопросы, связанные с необходимостью разработки нормативно-

методической базы, основ регламентирования и оценки риска.

Но это все в перспективе, а что делать сегодня, если проблема нанотехнологии стала сегодняшней реальностью?

Ответ напрашивается сам собой. Необходимо максимально использовать огромный опыт отечественной профилактической медицины и прежде всего опыт накопленный в области экспертизы химических веществ и генетически модифицированных аналогов, хотя обсуждаемая проблема представляется более всеохватывающей, поскольку воспроизводству со временем будет подлежать более широкий спектр продукции.

Сюда я бы отнес тесты, используемые при микробиологической и молекулярно-генетической оценке пищевых продуктов. Представляется адекватным использование токсикологических альтернативных методов таких как бактериальная люминисценция и подвижность сперматозоидов. Большую перспективу вижу у методики экспресс-оценки токсичности на изолированных митохондриях печени, позволяющей не только экспрессно оценить степень опасности, но и понять ее природу. Если сюда же присовокупить хорошо отработанные токсикологические тесты, то можно с достаточной уверенностью сказать, что наша наука на данном этапе внедрения нанотехнологии отнюдь не безоружная.

Вместе с тем, следует понимать, что решение этих сложных проблем возможно только при тесном сотрудничестве профилактической медицины с академической наукой, с медицинской биохимией, генетикой, эндокринологией, иммунологией и аллергологией, клиническими дисциплинами.

Только комплексное решение позволит преодолеть такой сложный научный рубеж, каким сегодня является переход на принципы нанотехнологии.

Материал поступил в редакцию 24. 10. 07.

В.А. Kurlyandskiy

ABOUT NANOTECHNOLOGIES AND RELATED TOXICOLOGICAL ISSUES

*Federal State Health Establishment «Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances»,
Rosпотребнадзор, Moscow*

Basic principles of nanotechnologies are set forth. Humans are not only consumers of nanotechnological products but are also involved in the process of their production. It gives rise to a broad spectrum of activities in preventing hazard of products and processes of nanotechnologies. The main objectives facing toxicology in this area are formulated.

УДК 615.9:547.002

А.В.Глушкова, А.С.Радилов, В.Р.Рембовский

НАНОТЕХНОЛОГИИ И НАНОТОКСИКОЛОГИЯ – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены,
профпатологии и экологии человека» ФМБА, Санкт-Петербург*

Анализ данных литературы показал, что наночастицы обладают более высокой токсичностью по сравнению с обычными микрочастицами, способны проникать в неизменном виде через клеточные барьеры, а также через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая более выраженные патоморфологические поражения внутренних органов, а также обладают длительным периодом полувыведения. Токсичность наночастиц определяется их формой и размерами, при этом мельчайшие наночастицы веретенообразной формы вызывают более разрушительные эффекты в организме, нежели подобные им частицы сферической формы, при воздействии на организм отчетливо прослеживается связь «доза-эффект». Классические органы-мишени для наночастиц в зависимости от пути поступления – легкие, печень, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: наночастицы, нанотехнологии, токсическое действие.

Научные исследования, касающиеся использования нанотехнологий в области охраны здоровья населения, наглядно показали существование огромного положительного экономического потенциала в этой области. Несомненно, что одной из важнейших возможностей нанотехнологий является развитие новых эффективных способов лечения пациентов с различными заболеваниями, их использование может также значительно расширить ограниченные на сегодняшний день возможности молекулярной диагностики [3, 5].

Термин «нанотехнология» (процесс разделения, сборки и изменения материалов путем воздействия на них одним атомом или одной молекулой) был предложен в 1974 г. Норио Танигучи [4, 7].

Практическое применение свойств наноматериалов безусловно приведет к существенно техническому прогрессу и преобразованию целых областей современной экономики, однако не менее актуальной представляется проблема прогнозирования и оценки возможного влияния новых материалов и технологий на здоровье человека и окружающую среду, а также разработка соответствующих стандартов безопасности.

В литературе описаны свойства и влияние на организм наночастиц серебра, меди, алюминия, диоксида титана, оксидов цинка и кремния, фуллеренов, углеродных нанотрубок, содержащих различные металлы (железо, никель, йод и др.), полупроводниковых нанокристаллов, магнетических наночастиц и ряда других.

Ингаляционная токсичность наночастиц серебра размером 19,8–64,9 нм изучалась в течение 28 дней на крысах при воздействии в концентрациях: $1,73 \cdot 10^4$, $1,27 \cdot 10^5$ и $1,32 \cdot 10^6$ частиц/см³. Животных подвергали экспонированию по 6 ч в течение 5 дней с двухдневным перерывом, на протяжении 4 недель. Обнаружено достоверное увеличение γ -глутамилтрансферазы, нейтрофилов и эозинофилов в сыворотке крови у женских особей (концентрация $1,73 \cdot 10^4$ частиц/см³), увеличение общего гемоглобина в сыворотке крови у женских особей (концентрация $1,27 \cdot 10^5$ частиц/см³), увеличение кальция и общего белка в сыворотке крови крыс обоего пола (концентрация $1,27 \cdot 10^6$ частиц/см³). Наночастицы серебра обладали способностью оседать в печени, проникать в результате аксонального транспорта в обонятельную луковицу головного мозга. Установлена высокая стабильность наночастиц серебра в окружающей среде и способность сохранять токсические свойства на протяжении длительного времени [8].

Полупроводниковые нанокристаллы (квантовые точки), содержащие CdSe/ZnS, являются ультратонкими наночастицами с диаметром 3,2 нм способными проникать при ингаляционном пути поступления через обонятельный тракт в головной мозг и центральную нервную систему. Животных подвергали воздействию аэрозоля водного раствора фосфолипидинкапсулированных CdSe/ZnS квантовых точек в концентрации 7 мг/м³ интраназально в течение 3 ч с использованием небулайзера (ингаля-

тора) со скоростью потока 8 л/мин. В период до 5 ч после экспозиции было обнаружено проникновение наночастиц по ольфакторному нерву через гематоэнцефалический барьер в кору головного мозга [6].

В литературе имеются сведения о проведении серии токсикологических исследований микрочастиц, наночастиц и иончастиц меди в гидроксиполиметилцеллюлозе K4M, которая являлась суспензирующей основой. Были установлены параметры токсикометрии при пероральном введении: DL_{50} для наночастиц меди – 413 мг/кг; DL_{50} для иончастиц меди – 110 мг/кг; DL_{50} для микрочастиц меди – 5000 мг/кг.

У большинства животных, получавших наночастицы меди, наблюдали выраженные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта – снижение аппетита, диарею, рвоту. У животных, получавших иончастицы меди, наблюдали вялость, олигопноэ, тремор, опистотонус. При экспозиции наночастицами меди в растворе гидроксиполиметилцеллюлозы K4M перорально в дозе 1080 мг/кг у экспериментальных животных при некропии отмечено изменение цвета почечной ткани на бронзовый, а также гибель клеток проксимальных канальцев, гломерулонефроз, массивный некробиоз, в селезенке – атрофия и изменения цвета. Кроме перечисленных выше сдвигов отмечены изменения биохимических показателей крови – азота мочевины, креатинина, общих желчных кислот и щелочной фосфатазы, свидетельствующие о почечной и печеночной дисфункции [1].

Наночастицы TiO_2 могут стимулировать выработку свободных радикалов и обладают сильным окислительным эффектом. По данным ряда исследователей (Bermudez et al., 2002, 2004; Driscoll et al., 1990; Henderson et al., 1995; Warheit et al., 2005), ингаляционное поступление приводит к повышению числа нейтрофилов и фагоцитов в бронхоальвеолярных смывах и распределению наночастиц в легких. DL_{50} наночастиц TiO_2 для крыс перорально составляет более 12000 мг/кг. Последние исследования Ваан и его исследовательской группы из Международного агентства по исследованию рака (IARC) показали, что наночастицы TiO_2 могут обладать канцерогенным действием для человека (Ваан et al., 2006).

В экспериментах *in vivo* наблюдали увеличение массы печени и некроз гепатоцитов при воздействии наночастиц TiO_2 размером 80 нм, а также длительный период их полувыведения, поскольку они практически не выводятся почками. Oberdorster et al. (1994) отмечают, что период полувыведения из легких крыс составляет от 117

до 541 дня в зависимости от размера наночастиц (250–25 нм соответственно).

Однократное пероральное введение наночастиц TiO_2 размером 25 нм и 80 нм в дозе 5000 мг/кг в опытах *in vivo* вызывало их накопление в селезенке, почках и легких, повышение в сыворотке крови лактатдегидрогеназы и α -гидроксibuтиратдегидрогеназы (25 нм), а также увеличение массы печени и некроз гепатоцитов (80 нм). При ингаляционной экспозиции ультратонкими частицами TiO_2 (0,8 мкм, 10 мг/м³) в течение 1 года (Heinrich et al., 1995) наблюдали снижение продолжительности жизни за счет накопления наночастиц TiO_2 в организме, уменьшение массы тела экспериментальных животных, повышение числа нейтрофилов и фагоцитов в бронхоальвеолярных смывах, воспалительные изменения, эпителиальную пролиферацию и фибропролиферативное повреждение легких (Bermudez et al., 2002; Warheit et al., 1996).

Кроме того, Yamamoto et al. (2004) в своих исследованиях указывают на то, что токсичность наночастиц определяется не только их размером, но и формой. Наночастицы дендрической и веретенообразной формы обладают более высокой цитотоксичностью нежели частицы сферической формы [10].

В ряде исследований имеются данные об изучении цитотоксичности наночастиц оксида цинка (71 нм) в опытах *in vitro* на культурах клеток бронхоальвеолярной карциномы человека. Полученные результаты продемонстрировали снижение жизнеспособности клеток и наличие дозозависимого эффекта при концентрации 10–14 мкг/мл в течение 24 ч. Количественными индикаторами оксидативного стресса и цитотоксичности являлись уровень глутатиона, малонового диальдегида и лактатдегидрогеназы. При проведении электрофореза одиночных клеток в геле была установлена способность наночастиц оксида цинка вызывать повреждение ДНК [8].

Изучение токсичности наночастиц золота проводили на эмбрионах гиреллы полосатой, подвергнутой экспозиции в течение 5 дней. Было установлено, что наночастицы золота размером 1,5 нм вызывают гибель эмбрионов в концентрации 10 ppm, а размером 0,8 нм – в концентрации 400 ppb. Достоверно выраженный тератогенный эффект проявляется при концентрации наночастиц золота 50 ppm, вне зависимости от их размера [3].

Цитотоксичность наночастиц диоксида кремния размером 15 и 46 нм изучалась в опытах *in vitro* на культуре клеток бронхоальвеолярной карциномы человека. Анализ результатов экспо-

зиции наночастицами диоксида кремния в дозе 10 и 100 мкг/мл в течение 48 ч показал наличие явного дозозависимого цитотоксического эффекта и оксидативного стресса [8].

При изучении токсичности наночастиц алюминия (размером 10 нм) в опытах *in vivo* в концентрациях 10–100 мкг/мл была установлена способность изучаемых наночастиц подавлять синтез м-РНК, вызывать пролиферацию эндотелиальных клеток, выступать в качестве индуктора проатерогенного воспаления и молекулярного модулятора на уровне РНК и ДНК путем подавления или экспрессии определенных генов [8].

Частицы органических конденсатов, образующиеся в результате неполного сгорания топлива или масла (дизельные двигатели) также могут быть отнесены к наночастицам. Имеется небольшое количество экспериментальных данных по изучению ингаляционной и иммунной токсичности масляных наночастиц (размером 20 нм) на крысах в течение 7 дней, по 6 ч в день в концентрации 300 мкг/мл (~106 частиц/см³). У экспериментальных животных было обнаружено достоверное изменение пролиферации Т- и В-лимфоцитов [8].

Из наночастиц углерода, наиболее изученными являются нано- (ультрадисперсные) алмазы (УДА). Наноалмазы не обладают канцерогенными или мутагенными свойствами, не токсичны, но при этом проявляют очень высокую активность по отношению к патогенным вирусам, микробам и бактериям, интенсивно поглощая их благодаря высокой адсорбционной способности и иным специфическим свойствам, а также являются сверхактивными сорбентами, иммобилизаторами биологически активных веществ, способны резко усиливать действие лекарственных препаратов [9].

В ряде исследований по изучению токсичности фуллеренов (нано-С60) в опытах *in vitro* на человеческих дермальных фибробластах и на эпителиальных легочных клетках была установлена достаточно высокая степень цитотоксичности для этих соединений [12, 14]. Однако опыты, проведенные *in vivo* на крысах в дозах от 1,5 до 3,0 мг/кг, показали лишь достоверное увеличение перекисного окисления липидов, все остальные индикаторы клеточного воспаления в легких не превышали нормальных значений [15, 16, 17].

В процессе образования фуллеренов из графита образуются также структуры, составленные, как и в случае графита, из шестичленных колец углерода. Эти структуры являются замкнутыми и полыми внутри. Среди них выделяются наночастицы и нанотрубки [18, 19]. Было обна-

ружено, что при интратрахеальном введении образца углеродных нанотрубок, содержащих никель (25,99%) и йод (5,01%) в дозе 1 мг/кг, никаких клинических изменений у животных обнаружено не было. При введении этих же образцов веществ в дозе 5 мг/кг, наблюдалась 50% гибель животных на 7 день и 60% гибель – на 90 день. Клиника отравления характеризовалась вялостью, потерей массы тела. У некоторых животных потеря массы тела достигала 27% с последующим восстановлением через неделю [2, 11].

В легочной ткани у всех животных, подвергшихся экспозиции в дозе 5 мг/кг, при некропсии на 90 день были обнаружены широко распространенные равномерные вкрапления частиц черного цвета. Наблюдалось генерализованное поражение легких, в ряде случаев с некрозом, явлениями интерстициального и перибронхиального воспаления с вовлечением в воспалительный процесс альвеол. В легочной ткани животных, погибших на 7 и 90 день, отмечалась агрегация частиц черного цвета на макрофагах в альвеолярном пространстве, были также обнаружены формирующиеся гранулемы. Большинство микроскопических гранул локализовалось под эпителием бронхов, а некоторые – на бронхах в виде полипов. Гранулемы представляли из себя конгломерат макрофагов, нагруженных черными частицами, с небольшим количеством лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и других воспалительных клеток [13].

При исследовании токсичности углеродных нанотрубок, содержащих железо (26,9%), в дозе 5 мг/кг случаев летальности среди животных не отмечалось, наблюдались средней степени выраженности вялость, гипотермия, тремор при прикосновении, пилоэрекция, которые наиболее ярко проявились через 8–12 ч после экспозиции с последующим исчезновением симптоматики. В легочной ткани у животных при некропсии были обнаружены гранулемы.

Одностенные углеродные нанотрубки, являющиеся более мягкими и эластичными, способны образовывать конгломераты, тогда как многостенные углеродные нанотрубки не способны к конгломерации, более ригидны.

Таким образом, вызываемые углеродными нанотрубками эффекты определяются наноразмерами и большой площадью поверхности, что повышает их реактивную способность. Углеродные нанотрубки также обладающие высокой биоперсистентностью (биоустойчивостью) вызывают воспаление, фиброзные изменения в легочной ткани, развитие гранулем и ряд других эффектов [11].

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что наночастицы обладают более высокой токсичностью, чем обычные микрочастицы, способны проникать в неизменном виде через клеточные барьеры, а также через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая более выраженные патоморфологические поражения внутренних органов (например, образование гранулем в легких, цирроз печени, гломерулонефроз), а также, обладая длительным периодом полувыведения, крайне тяжело выводятся из организма. Токсичность наночастиц определяется их формой и размерами, при этом мельчайшие наночастицы веретенообразной формы вызывают более разрушительные эффекты в организме, нежели подобные им частицы сферической формы. При воздействии наночастиц на организм отчетливо прослеживается зависимость «доза-эффект». Клинические проявления определяются содержанием того или иного химического элемента в составе каждой конкретной наночастицы, однако при этом наблюдается значительное усиление токсического эффекта [11].

Органами-мишенями для наночастиц являются легкие, печень, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт. Прослеживается зависимость органов-мишеней от пути поступления. При воздействии наночастиц на организм человека возможно развитие оксидативного стресса, ингаляционной/трансдермальной ассимиляции (накопление и усвоение), астмы, хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), злокачественных новообразований (рак легких), нейродегенеративных заболеваний, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и сердечной деятельности, нарушение генома клетки (репликации ДНК).

Заключение. Учитывая вышеизложенное, следует отметить актуальность исследования токсичности и опасности наночастиц при различных путях поступления в организм, оценки степени потенциального вреда здоровью населения и персонала, расчета рисков для населения и персонала, гигиенического нормирования наночастиц в воздухе рабочей зоны и объектах окружающей среды, разработки физико-химических методов анализа наночастиц в воздухе рабочей зоны и объектах окружающей среды, изучения процессов биопревращения и биоразложения наночастиц, доклинических и клинических испытаний лекарственных средств, разработанных на основе нанотехнологий.

Не вызывает сомнений, что реализация перечисленных направлений исследований и мероприятий по созданию системы безопасности при контакте человека с наноматериалами должны предшествовать широкому внедрению нанотехнологий в производство.

Список литературы

1. **Chen Z., Meng H., Xing G. et al.** Acute toxicological affects of copper nanoparticles in vivo // *The journal of physical chemistry. Toxicology letters*, 2006. — 163. — 109–120.
2. **Chiu-Wing Lam, James John T., McCluskey R. et al.** Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation // *Toxicol. Science*. — 77. — 126–134.
3. **Hoet P.M., Bruske-Hohlfeld I., Salata O.V.** Nanoparticles – known and unknown health risks // *Journal of Nanobiotechnology*, 2004. — 2:12.
4. **Jarkov S.M., Titarenko Ya.N., Churilov G.N.** Electron microscopy studies off FCC carbon particles // *Carbon*, 1998. — V. 36. — № 5–6. — P. 595–597
5. **Kagan V.E., Bayir H., Shvedova A.A.** Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin // *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 2005. — 1. — 313–316.
6. **Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J.** Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles // *Environmental Health Perspectives*, 2005. — 7 (113). — 823–839.
7. **Reis C.P., Neufeld R.J., Ribeiro A.J. et al.** Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2006. — 2. — 53–65.
8. **Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J.** The present and future of nanotechnology in human health care // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2007. — 3. — 20–31.
9. **Schrand A.M., Huang H., Carlson C. et al.** Are Diamond Nanoparticles Cytotoxic? // *The journal of physical chemistry. Toxicology letters*, 2007. — 111. — 2–7.
10. **Wang J., Zhou G., Chan C. et al.** Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration // *The journal of physical chemistry. Toxicology letters*, 2007. — 168. — 176–185.
11. **Warheit D.B., Laurence B.R., Reed K.L. et al.** Comparative pulmonary assessment of single-wall carbon nanotubes in rats // *Toxicol. Science*. — 77. — 117–125.
12. **Елецкий А.В., Смирнов Б.М.** Фуллерены и структуры углерода // *УФН*, 1995. — Т. 165 (9). — С. 977.
13. **Елецкий А.В.** Углеродные нанотрубки // *УФН*, 1997. — Т. 167(9). — С. 945.

14. Лозовик Ю.В., Попов А.М. Образование и рост углеродных наноструктур — фуллеренов, наночастиц, нанотрубок и конусов // УФН, 1997. — Т. 167 (7). — С. 151.

15. Образцова И.И., Еременко А.Н. // ЖПХ, 2003. — Т. 76. — Вып. 3. — С. 443-445.

16. Пиотровский Л.Б., Кузнецов В.Б. Фуллерены: фотодинамические процессы и новые подходы в медицине. — СПб.: Роза мира, 2005. — 139 с.

17. Смолли Р.Е. Открывая фуллерены // УФН, 1998. — Т. 168 (3). — С. 323.

18. Соколов В.И., Станкевич И.В. Фуллереновые аллотропные формы углерода: структура, электронное строение и химические свойства // Успехи химии, 1993. — Т. 62 (5). — С. 455.

19. Чурилов Г.Н. Обзор методов получения фуллеренов // Материалы 2 межрегиональной конференции с международным участием «Ультратонкие порошки, наноструктуры, материалы». — Красноярск: КГТУ, 1999. — С. 77-87.

Материал поступил в редакцию 14.08.07.

A.V.Glushkova, A.S.Radilov, V.R.Rembovskiy

NANOTECHNOLOGIES AND NANOTOXICOLOGY — VIEW OF THE PROBLEM

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, St.-Petersburg

The analysis of literature data showed that nanoparticles have a higher toxicity as compared to traditional microparticles, are capable to penetrate unchanged through cellular membranes and blood-brain barrier as well into the central nervous system, to circulate and accumulate in organs and tissues, causing a more expressive pathomorphological lesion of internal organs; they have a long period of half-life. Toxicity of nanoparticles is determined by their shape and size, the smallest spindle-shaped nanoparticles producing more destructive effects on the organism than the similar ones of spherical form. Exposure of the organism distinctly shows a «dose-effect» dependence. Classical target organs are lungs, liver, kidneys, brain, gastrointestinal tract.

УДК 614.878

Б.А.Курляндский

ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ РОССИИ В СВЕТЕ ЗАДАЧ ГОССАНЭПИДНАДЗОРА

(Доклад на X Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей, 3—4 октября 2007 г.)

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора, Москва

Химическая безопасность России сегодня определяется тенденциями, доминирующими в отечественном народном хозяйстве, в том числе в химической промышленности и неизбежной интеграцией отечественной экономики в мировую экономическую систему.

Что касается первой тенденции, то судя по опубликованным прогнозам развития отраслей отечественной промышленности, связанных с химической безопасностью, в обозримом будущем будут доминировать металлургическая, энергетическая, нефтехимическая и в меньшей степени химическая. Что касается последней, то она представлена в основном производством крупнотоннажных полимеров и удобрений на экспорт, средств бытовой химии и ограниченного числа пестицидов, большинство из которых приобретает по импорту [2].

Ежегодно в атмосферный воздух выбрасывается более 20 млн. т. химических веществ, 85 млн. т. токсичных отходов накоплено на территории России [1].

Показатель смертности от острых отравлений в целом по стране за период с 1999 по 2005 гг. вырос в среднем с 48 до 60,4 на 100 тыс. населения.

Острые химические отравления находятся на 3—4-м месте по общему числу случаев и на 1-м месте — по абсолютному числу смертельных исходов (95040 человек), превышая данный показатель в 2 и 3 раза для новообразований и инфаркта миокарда соответственно и примерно на 13% для цереброваскулярных заболеваний.

Отмечены вспышки заболеваний неизвестной, предположительно химической, этиологии, а также заболеваний, связанных с мутантными штаммами микроорганизмов.

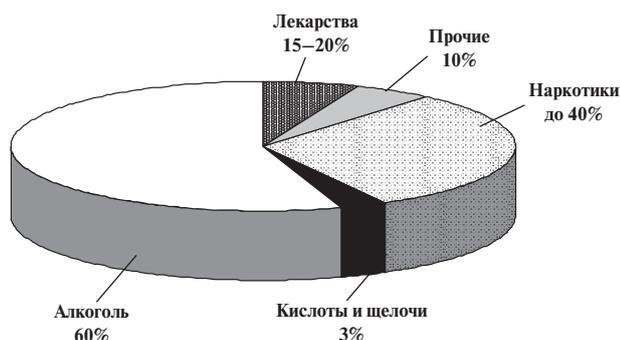


Рис. 1. Структура отравлений и заболеваний химической этиологии в 2006 г. Бытовые отравления

Если судить по Государственному докладу о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 г. [1], то среди причин острых отравлений преобладают – алкоголь до 60%, лекарственные вещества 15–20%, наркотические вещества от 15 до 40%, кислоты – щелочи 3% и прочие – 10%, куда входят угарный газ и некоторые промышленные химические вещества (рис. 1).

Что касается острых профотравлений, то они составили в 2006 г. 1,45% от общего числа профзаболеваний (отравлений), тогда как хронические заболевания химической этиологии 7,7%, а также профессиональные новообразования 0,6% (рис. 2).

Приоритетными загрязнителями окружающей среды, как и все прежние годы являются: тяжелые металлы, оксиды серы и азота, растворители, бенз(а)пирен и некоторые другие хорошо известные вещества.

Иначе говоря, химическая безопасность России сегодня связана с традиционными загрязнителями, поступающими в окружающую и производственную среду в результате предельного износа устаревшего технологического оборудования и отсутствия необходимых инвестиций для его замены и реконструкции и, в особенности, автотранспорта.

Существенно возрос импорт химических веществ, связанных с нефтедобычей и нефтепереработкой, а также с производством средств бытовой химии [3].

Несмотря на то, что новая химическая продукция играет все меньшую роль в формировании «Химической опасности» все показатели, связанные с острым и хроническим воздействием химических веществ, продолжают оставаться на высоком уровне за счет воздействия старых, хорошо известных химикатов, генерируемых не химическими отраслями. Казалось бы, это упрощает задачу обеспечения безопасности граждан России от воздействия химических веществ и



Рис. 2. Структура отравлений и заболеваний химической этиологии в 2006 г. Профессиональные заболевания (отравления)

ведения социально-гигиенического мониторинга. Но впечатление это чисто внешнее, поскольку определяющее влияние на состояние здоровья населения оказывает не только химический, но и социальный фактор.

Анализ сложившейся ситуации показывает, что основной сложностью в организации деятельности по химической безопасности в России следует считать:

1. Переход экономики на рыночные отношения при сохранении «советской» законодательной базы и отсутствии законодательной базы, адекватной международным рекомендациям по химической безопасности
2. Отсутствие специального законодательства по опасным химическим веществам
3. Крайне медленное внедрение закона о техническом регулировании
4. Реструктуризация государственных органов исполнительной власти
5. Разобщенность действий государственных органов и общественных организаций по вопросам химической безопасности
6. Отсутствие у бизнеса опыта работы в новых условиях взаимодействия со службами государственного надзора
7. Катастрофическое сокращение государственного финансирования научных исследований.

Вышеизложенное позволяет определить основные стратегические направления по химической безопасности, стоящие перед органами государственного санитарного надзора:

1. Понимание химического фактора, аналогично радиационному, как интегральной опасности нанесения ущерба здоровью человека и окружающей природной среде
2. Создание по примеру международных организаций национальных структур, специализи-

рованно занимающихся этой проблемой во всех ее аспектах

3. Изучение реального состояния загрязнений окружающей среды, их источников, состояния здоровья людей и природы на основе учета всех факторов, в том числе и обеспечивающих безопасное обращение химических веществ

4. Создание «Национальных профилей» по рациональному использованию химических веществ с целью определения приоритетных направлений для координации деятельности по обеспечению химической безопасности

5. Углубление и активизация деятельности по социально-гигиеническому мониторингу и оценке риска, связанного с химическими веществами

6. Гармонизация отечественных классификаций токсичности и маркировки химических веществ с GHS

7. Обмен информацией о токсических химических веществах и связанных с ними факторах риска

8. Разработка программ уменьшения риска

9. Содействие укреплению национального потенциала рационального использования химических веществ

10. Предотвращение незаконного международного оборота токсических и опасных продуктов

11. Создание современных общедоступных информационных баз данных по проблеме «Химической безопасности».

Иначе говоря, решение вопросов «Химической безопасности» в России возможно только на основе создания единой государственной стратегии и четкой межотраслевой и межведомственной координации деятельности в этой области.

Большое место в решении вопросов химической безопасности принадлежит профилактической токсикологии, значительно утратившей свои позиции за последние десятилетия, в особенности в направлении фундаментальных исследований.

С целью активизации деятельности в этой области необходимо развивать следующие направления токсикологических исследований.

1. Превращение токсиканта в организме и воздействие на систему рецептор-медиатор,

конъюгация и транспорт токсиканта в клетке. Механизмы регулирования в токсикологии

2. Токсикология эндокринной системы, вещества «разрушители» эндокринных желез и гормонов. Влияние токсикантов на нейроэндокринную регуляцию и взаимодействие с гормональными рецепторами

3. Токсикогенетика, токсигеномика, протеомика. Изучение влияния токсикантов на генные взаимодействия и механизмы генетической регуляции, генетический полиморфизм

4. Иммунотоксикология и аллерготоксикология

5. Разработка и совершенствование альтернативных методов оценки токсичности.

Несмотря на то, что соматические эффекты привлекают к себе сегодня меньшее внимание по сравнению с предыдущими годами, необходимо изучать влияния веществ на печень и формы поведения (поведенческая токсикология).

Особенно следует привлечь внимание к токсикологическим исследованиям в области нанотехнологии, причем не только при изучении свойств конечных продуктов, но и воздействию наночастиц в условиях производства.

Решение перечисленных задач весьма сложно, поскольку требует серьезного технического и методического перевооружения, а также подготовки квалифицированных кадров токсикологов. На первом этапе значительную роль могло бы сыграть создание научных межорганизационных целевых комплексов, ориентированных на решение этих задач.

Список литературы

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 г.». — М., 2007. — С. 61, 170.

2. Кудинова О.Н. Российский химический комплекс: этапы большого пути // Химический журнал, 2005. — № 4. — С. 18-22.

3. Курляндский Б.А., Хамидулина Х.Х., Кудинова О.Н. Современные тенденции промышленного развития России и токсикологические проблемы химической безопасности // Токсикологический вестник, 2005. — № 1. — С. 2-14.

Материал поступил в редакцию 08.10.07.

В.А.Kurlyandskiy

CHEMICAL SAFETY OF RUSSIA IN LIGHT OF TASKS ASSIGNED TO THE STATE SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

Federal State Health Establishment «Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances»,
Rosпотребнадзор, Moscow

УДК [616.61-053.2-02:615.916]-08

Б.А.Кацнельсон¹, Л.И.Привалова¹, Т.Д.Дегтярёва¹, Е.П.Киреева¹, Н.А.Хрущева²,
Я.Б.Бейкин³, М.М.Фадеева³, Т.В.Постникова³, Н.С.Журавлёва², Н.П.Макаренко¹,
Ю.И.Солобоева¹, И.А.Минигалиева¹, М.П.Сутункова¹

КОРРЕКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ К СВИНЦУ И КАДМИЮ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПРОТИВОТОКСИЧЕСКИХ БИОПРОТЕКТОРОВ

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

²Уральская государственная медицинская академия

³Диагностический Центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и
болезней матери и ребёнка, Екатеринбург

На группе из 38 детей, проживающих в условиях экологически обусловленной экспозиции к свинцу и кадмию, включая имеющих признаки почечной патологии по ряду изученных показателей, найдено, что последние дали благоприятные сдвиги в результате 5-недельного применения биопротекторного комплекса, эффективность которого ранее была показана в эксперименте на животных.

Ключевые слова: повреждение почек, содержание кадмия и свинца в моче, эффективность биопрофилактики.

Введение. За последние 10–12 лет всё большую озабоченность в развитых странах вызывает проблема повышенной чувствительности детей к экологически обусловленным токсическим экспозициям. В частности, подчёркивается (например [1]), что дети могут страдать от воздействия нефротоксичных загрязнителей среды обитания при менее высоких их уровнях, чем те, которые признаются допустимыми для взрослых. В этом отношении кадмий и свинец, известные своим специфическим повреждающим действием на почки (в основном, на эпителий проксимальных извитых канальцев), привлекают к себе наибольшее внимание. Особое значение приобретает выбор информативных маркёров эффекта, которые позволили бы уловить даже начальные эффекты нефротоксического действия этих металлов у детей. Однако исследований такого рода пока опубликовано не много, и их результаты довольно противоречивы.

Так, Verberk et al. [2] показали позитивную связь между концентрацией свинца в крови (обычное обозначение: PbB, то есть Pb in blood) и активностью N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (NAG) в моче у 151 ребенка, проживающих на различных расстояниях от свинцового завода в Румынии. Вместе с тем, никакой связи не было найдено между PbB и другими маркёрами действия на почки, а именно экскрецией альбумина, α-1-микроглобулина, ретинол-связывающего белка (retinol binding protein -RBP) и аланинаминопептидазы. Напротив, Bernard et al. [3], кото-

рые обследовали по 51 ребенку в школах, расположенных вблизи свинцового завода и в контрольной сельской местности в Бельгии, обнаружили значимую разницу между группами только по двум средним показателям: по уровню PbB (но не по уровню кадмия в крови – CdB) и по уровню RBP в моче, но не по уровням NAG, альбумина, β-2-микроглобулина (B2) и белка клеточек Клары. При множественном регрессионном анализе была найдена связь между RBP в моче и PbB, но не с CdB.

Позднее de Burbure et al. [4] сообщили о результатах исследования различных почечных биомаркёров в крови и моче у 400 детей и 600 взрослых, проживающих вокруг двух заводов цветной металлургии в северной Франции и в соседних муниципалитетах, с незагрязнённой почвой. Хотя авторы оценили обнаруженные уровни PbB и CdB в целом как относительно низкие (несмотря на довольно высокое загрязнение почвы этими металлами), однако, в загрязнённых зонах PbB был значительно выше, чем в контрольных, у мальчиков, девочек и женщин, а CdB – у мальчиков, мужчин и женщин. Между тем, ни один из исследованных почечных параметров (общий белок, альбумин, B2, NAG, RBP, белок щёточной каёмки) не выявил значимых различий между экспонированными и контрольными группами, а при регрессионном анализе только на объединённом массиве данных была выявлена единственная позитивная связь, а именно между NAG и CdB.

Однако позже, когда исследованная популяция детей была расширена до > 800 человек за счёт включения в исследование зон вблизи длительно работавших заводов цветной металлургии не только во Франции, но и в Чехии и Польше, авторы нашли, что экскреция не только NAG, но также RBP и белка клеток Клары позитивно связана с CdВ, а также с уровнями кадмия и ртути в моче [5]. Что же касается PbВ, то обнаруженную негативную связь этого показателя с уровнем В2 в крови детей авторы предположительно объясняют ранней почечной гиперфилтрацией этого микроглобулина.

Отметим, что при профессиональных и экологически обусловленных, но достаточно интенсивных кадмиевых экспозициях взрослого населения информативность повышенной экскреции В2 с мочой (В2и) как чувствительного показателя даже начального повреждения почек давно известна [6]; и хотя он реже используется с той же целью при свинцовых экспозициях, но и в этом случае известны безусловно положительные результаты (например, [7]). В наших собственных исследованиях, проведенных на выборках из клинически здорового детского населения 4 уральских городов (Первоуральска, Ревды, Среднеуральска и Сысерти), была регрессионным анализом с поправками на другие факторы риска установлена значимая связь между концентрациями в моче свинца и кадмия, с одной стороны, и В2и, с другой [8–10]. В этом же исследовании была тем же методом установлена связь между обоими металлами и повышением вероятности гиперстенурии (относительной плотности мочи > 1025), которая также указывает на повреждение канальцевого эпителия почек и вызванную им липидурию (неопубликованные результаты).

Обсуждая свои результаты, Burbury et al. [5] утверждают, что хотя даже низкие кадмиевые нагрузки могут вызвать у детей небольшие (subtle) изменения в проксимальных канальцах, «вредные последствия этого маловероятны, если экспозиция не будет увеличиваться». Мы полагаем, однако, что этот оптимистический прогноз упускает из виду два важных фактора: во-первых, длительность экспозиции (ребёнку, живущему в данной зоне, предстоит долгая жизнь при тех же, как минимум, уровнях воздействия токсичных металлов, учитывая стойкость загрязнения ими среды обитания), а во-вторых, собственные закономерности прогрессирующего течения патологического процесса в почках. Поэтому именно к начальным проявлениям этой патологии, если она связана с токсическим воздействием, вполне применимы развиваемые нами общие принципы и методы биологической профилактики экологически обусловленных нарушений детского здоровья [11]. В эксперименте на живот-

ных было показано, что биопрофилактический комплекс (БПК), включающий средства защиты токсикокинетического и токсикодинамического типа, действительно, может дать положительный эффект по показателям снижения нефротоксичности комбинации свинца и кадмия даже в большей степени, чем по другим показателям системной токсичности этих металлов [12]. Следовало оценить эффективность аналогичного БПК в курсе биопрофилактики у детей, проживающих на территории, загрязняемой ими, чему и было посвящено настоящее исследование.

Материал и методы исследования. В качестве такой территории на этот раз был выбран город Красноуральск (Свердловская область). Как и в ряде других старых городов Уральского горно-промышленного округа, значительная часть его селитебной зоны оказалась расположенной в пределах нормативной санитарно-защитной зоны медеплавильного завода, выбросы которого загрязняют атмосферу сложной комбинацией вредных веществ (прежде всего, диоксидом серы и взвешенными частицами, содержащими свинец, кадмий, мышьяк и др. элементы). Ещё в середине 90-х годов прошлого века здесь наблюдали весьма высокие уровни PbВ у детей 3–7 лет (в частности, выше, чем в Первоуральске) [13]. Хотя в результате внедрения системы природоохранных мер и биологической профилактики они существенно снизились, здесь по-прежнему нередки случаи превышения уровня 10 мкг/дл, и по-прежнему высока распространённость задержки психического развития детей [13]. Что же касается содержания металлов в моче, то по данным биомониторинга, проведенного в 2001 г. параллельно в 9 городах Свердловской области, по средней концентрации свинца в моче Красноуральск всё ещё занимал одно из первых, а по концентрации кадмия – первое место [13].

Объектом настоящего исследования служила группа из 38 детей 3–7 лет обоего пола, отобранная в двух дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ), расположенных на территории, загрязняемой выбросами медеплавильного завода. Критерием отбора служила информация об индивидуальных факторах риска патологии системы мочевого выделения, но в отличие от работы, проведенной ранее [8–10], дети с клинико-лабораторными симптомами этой патологии (лейкоцитурия, транзиторная микрогематурия, кристаллурия и др.) из группы не исключались. В состав БПК были включены: пищевая профилактическая смесь на яблочном пектине (суточная доза 3 г в виде киселя); глютаминат натрия (по 0,5 г на порцию первого блюда); кальций-содержащий поливитаминный препарат «Кальцинова» (2 раза в день по 2 таблетки); препарат «Йодомарин» по 1 таблетке после обеда (суточная доза 100 мкг). Этот набор биопротекторов

аналогичен или близок к составу тех БПК, эффективность которых ранее неоднократно подтверждалась как в токсикологических экспериментах, так и при проведении контролируемых курсов биофилактики у детей [11], но только в одном эксперименте обращалось специальное внимание на защиту от повреждения почек [12].

Непосредственно перед началом курса, длившегося 5 недель (кроме выходных дней) и сразу после его окончания был проведен осмотр детей педиатром-нефрологом с общеклиническим анализом мочи и крови и кристаллоскопическим исследованием мочи, а также определением в ней концентраций кадмия, свинца и микроглобулина В₂и. Пробу утренней мочи собирали дома проинструктированные родители, которые доставляли её в специальных пластиковых контейнерах в ДООУ, где эти пробы делили на три порции и тем же утром перевозили в охлаждаемых термоизолированных сумках в лаборатории, находящиеся в Екатеринбурге. В одной из них проводили определение концентраций свинца и кадмия при помощи атомно-абсорбционной спектрофотометрии с электротермической атомизацией (Shimadzu AA-6650, Япония). В другой лаборатории определяли концентрацию В₂и с помощью иммуноферментной методики с использованием коммерческого набора реактивов ORGENTEC (5BM30618) и аппаратуры фирмы ORG AN ON ТЕКНИКА (ФРГ). В третьей – проводили кристаллоскопию мочи в поляризованном свете. На основе кодировки выявляемых структурных признаков проводили расчет средневзвешенного показателя, учитывающего как общее количество, так и выраженность структурного признака и ранжированного по степени мембранолиза и по активности камнеобразования отдельно в баллах от 0 (норма) до 3 (ярко выраженный патологический процесс).

Статистическую обработку проводили по связанным выборкам данных, относящихся к детям, имеющим соответствующие показатели до и после курса биофилактики.

Результаты и обсуждение. Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о статистически значимом снижении экскреции металлов и выраженной тенденции к снижению экс-

креции микроглобулина В₂и с мочой, произошедшем под влиянием биофилактического курса. Средние концентрации составляли: для В₂и: 216,57±85,72 до курса и 94,47±16,72 после него, для кадмия – соответственно, 0,22±0,02 и 0,11±0,01, для свинца – соответственно, 15,23±1,18 и 10,20±1,35 мкг/л. Концентрация В₂и > 300 мкг/дл обнаружена у 5 детей (13,2%), что в 2 раза чаще, чем в ранее изучавшихся нами группах.

Нельзя не обратить внимание и на то, что концентрации обоих металлов заметно ниже тех, которые мы наблюдали раньше в других городах на тех подгруппах детей, у которых средняя концентрация В₂и была не намного выше, чем в данном случае (227±28 мкг/л в одной когорте, 242±20 мкг/л – в другой) [8–10]. Подобные расхождения по данным, полученным на разных территориях нередко наблюдаются даже в рамках одного и того же исследования (например, [5]), что неудивительно учитывая неодинаковую распространённость многообразных факторов риска почечной патологии, помимо нефротоксических экспозиций. Поэтому однозначного соответствия между её выраженностью и указанными экспозициями при сопоставлении разных когорт ожидать не следует, но оно может быть выявлено внутри одной и той же, даже слитной когорты. Основная закономерность, выявленная нами ранее [8–10], подтвердилась как тенденция и на новой, численно меньшей выборке, так что средние концентрации обоих металлов в моче были выше в той подгруппе, в которой уровень В₂и был выше медианного значения (в данном случае, 85 мкг/дл), а именно: 15,54±1,99 мкг/дл по свинцу и 0,24±0,03 мкг/дл по кадмию (против 13,81±1,4 мкг/дл и 0,19±0,02 мкг/дл у остальных детей).

Как видно из табл. 2, при поляризационно-оптической микроскопии мочи до курса биофилактики у 86,8% детей была выявлена выраженная кристаллурия (оксалатная, уратная, трипельфосфатная или смешанная), соответствующая 1–3-ей степени активности камнеобразования. Средневзвешенный балл 1,73±0,16 (стандартное отклонение 1,062). Отсутствие признаков камнеобразования в моче (норма) отмеча-

Таблица 1

Изменения концентрации металлов и β-2-микроглобулина (В₂и) в моче детей (мкг/л) в результате проведенного курса биофилактики

Показатель	До курса БПК		После курса ВПК		Критерий t Стьюдента
	средняя	стандартная ошибка	средняя	стандартная ошибка	
В ₂ и	216,57	85,72	94,47	16,72	1,38
Кадмий	0,22	0,02	0,11	0,01	4,57
Свинец	15,23	1,18	10,20	1,35	2,60

**Изменения кристаллоскопической картины в моче детей
в результате проведенного курса биопрофилактики**

Показатель	До курса биопрофилактики		После курса биопрофилактики	
	число детей	%	число детей	%
<i>Белковое кольцо</i>				
Нет	13	34,2	37	97,3
Есть	25	65,7	1	2,6
<i>Активность камнеобразования</i>				
Норма (0)	5	13,2	17	44,7
1 степень	14	36,8	16	42,1
2 степень	8	21	5	13,2
3 степень	11	29	0	0
Средневзвешенный балл	1,73±0,16		0,70±0,10	
<i>Степень мембранолиза</i>				
Норма (0)	0	0	12	31,6
1 степень	4	10,5	25	65,8
2 степень	22	57,9	1	2,6
3 степень	12	31,6	0	0
Средневзвешенный балл	2,2±0,09		0,73±0,07	

лось лишь у 5 детей (13,2%). Вместе с тем, у 100% детей выявлены нарушения структурообразования, характерные для процессов мембранолиза и связанной с ним липидурии, с появлением в образцах двулучепреломляющих липопротеидных кристаллов – массивных древовидных дендритов, сферодендритов, сферолитов, атипичных форм. Средний балл по этому эффекту 2,2±0,09 (стандартное отклонение 0,608). В 65,7% случаев – наблюдалось наличие так называемого собственного белкового кольца по краю препарата.

Как видно из табл. 2, результаты кристаллоскопии мочи после биопрофилактического курса свидетельствуют о статистически высоко значимом снижении активности камнеобразования и ослаблении процессов мембранолиза. При этом процессы литогенеза отсутствовали у 44,7% обследованных детей при средней степени 0,7±0,10 (t-критерий = 5,556), а в 31,6% случаев не наблюдались нарушения структурообразования, характеризующие нестабильность клеточных мембран структур нефрона, при средней степени мембранолиза 0,73±0,07 (t-критерий = 12,79). Отсутствие собственного белкового кольца по краю препарата отмечено у большинства детей (97,3%).

У трети обследованных детей в исходных анализах выявлена гиперстенурия (относительная плотность мочи выше 1025), которая также может свидетельствовать о липидурии, связанной с мембранолизом в эпителии канальцев (сред. знач. 1018,5±0,9). После проведения биопрофилактического курса удельная плотность мочи

у большинства обследованных детей не превышала 1025 (сред. знач. 1015,7±1,1; t-критерий = 12,79). Как уже указывалось во «Введении», в исследовании, ранее проведенном на детях, проживающих в Первоуральске и Ревде, при регрессионном анализе была установлена связь гиперстенурии с токсической нагрузкой, оцениваемой по содержанию свинца и кадмия в моче.

Особого обсуждения требует наблюдавшееся снижение почечной экскреции кадмия и свинца. Необходимо иметь в виду, что изменения этого показателя после проведения курса биопрофилактики могут иметь противоположную направленность. С одной стороны, защита почек от токсического повреждения приводит к повышению их экскреторной способности, что отражается повышением концентрации токсичных металлов в моче на фоне несомненных позитивных сдвигов показателей развития интоксикации, что наблюдалось нами неоднократно в экспериментах [11, 12] и один раз у детей [11], причём в этом случае речь шла также об экскреции свинца и кадмия. С другой стороны, именно этот механизм спустя какое-то время может привести к существенному снижению концентрации металлов в крови и, как следствие – в моче. Последнему может способствовать также перемещение значительной части экскреции металлов на кишечник под влиянием энтеросорбента (пектина). Отсутствие данных о промежуточных временных точках исследования мочи и о выделении металлов с калом заставляет считать эти объяснения лишь гипотезой, однако альтер-

нативной гипотезе (согласно которой снижение экскреции металлов после курса биопрофилактики якобы свидетельствует о задержке металлов в организме) противоречат все сдвиги, свидетельствующие об улучшении функции почек.

Заключение. Полученные результаты, помимо их прямого практического значения (положительная оценка эффективности биологической профилактики и ранней внестационарной терапии заболеваний почек у детей, подвергающихся экологически обусловленной нагрузке нефротоксичными металлами) имеют, как мы полагаем, и теоретический интерес. Хотя несомненно, что эти заболевания полиэтиологичны, однако, выраженное ослабление процесса под влиянием комплекса протекторов, обладающих ранее неоднократно доказанным положительным влиянием на токсикокинетику и токсикодинамику ряда металло-интоксикаций (в том числе, свинцово-кадмиевой) косвенно подтверждает существенную роль этих металлов в повреждении почек у детей, ранее выявленную путём эпидемиологического анализа.

Список литературы

1. Price R.G., Patel S, Chivers I. et al. Early markers of nephrotoxicity: detection of children at risk from environmental pollution // *Ren. Fail.*, 1999. — V. 21. — P. 303-308.
2. Verberk M.M., Willems T., Verplanke A.J. et al. Environmental lead and renal effects in children // *J. Arch. Environ. Health*, 1996. — V. 51. — P. 83-87.
3. Bernard A.M., Vyskocil A., Roels H. et al. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter // *Env. Research*, 1995. — V. 68. — P. 91-95.
4. de Burbure C, Bucket J.P., Bernard A.M. et al. Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metal // *Toxicol. Environ. Health*, 2003. — V. 66. — P. 783-798.
5. de Burbure C, Buchet P., her oyer A. et al. Renal and neurological effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure level

// *Environ. Health Persp.*, 2006. — V. 114. — P. 584-590.

6. International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 119. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals.* Geneva: WHO, 1991.

7. Staessen J., Yeoman W.B., Fletcher A.E. et al. Blood lead concentration, renal function, and blood pressure in London civil servants // *Br. J. ind. Med.*, 1990. — V. 47. — P. 442-447.

8. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Privalova L.I. et al. An association between incipient renal damage and urine levels of cadmium and lead in a group of Russian preschool children. [Abstract] // *Epidemiology*, 2006. — V. 16. — № 5. — P. S21.

9. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Privalova L.I. et al. Further study of the association between incipient renal damage and urine levels of cadmium and lead in preschool children [Abstract] // *Epidemiology*, 2007. — V. 17. — № 6. — P. S405.

10. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Связь доклинических изменений в почках у детей дошкольного возраста с содержанием кадмия и свинца в моче // *Токсикол. вестник*, 2006. — № 4. — С. 35-41.

11. Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. и др. Биологическая профилактика как комплексное воздействие, повышающее резистентность организма к действию вредных химических факторов производственной и окружающей среды // *Вестник Уральской медицинской акад. науки*, 2005. — № 2. — С. 70-76.

12. Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д. и др. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов // *Токсикол. вестник*, 2006. — № 3. — С. 26-32.

13. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В. и др. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение. — Екатеринбург, 2003. — 276 с.

Материал поступил в редакцию 21.012.06.

B.A.Katsnelson¹, L.I.Privalova¹, T.D.Degtyaryova¹, Ye.P.Kireyeva¹,
N.A.Khrushchyova², Ya.B.Beikin³, M.M.Fadeyeva³, T.V.Postnikova³, N.S.Zhuravliyova²,
N.P.Makarenko¹, Yu.I.Soloboyeva¹, I.A.Minigaliyeva¹, M.P.Sutunkova¹

CORRECTION OF CERTAIN RENAL-EFFECT INDICES AS A RESULT OF ADMINISTRATION OF ANTITOXIC BIO-PROTECTORS IN CHILDREN ENVIRONMENTALLY EXPOSED TO LEAD AND CADMIUM

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

²Ural State Medical Academy

³Center for Diagnosis of Mothers' and Children's Diseases, Ekaterinburg

A group of 38 children environmentally exposed to lead and cadmium and having more or less explicit symptoms of renal disease were administered a bio-protective complex during 5 weeks, this complex being proven effective in animal toxicological assays. It was found out that this complex produced a beneficial effect on renal pathologies under investigation.

УДК 615.91.036.11-07:616.155.32-092

П.Ф.Забродский, В.Ф.Киричук, В.Г.Мандыч, В.В.Серов*, С.В.Балашов, А.М.Кадушкин*

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ Th1- И Th2-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫМИ ТОКСИЧНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ*Саратовский военный институт радиационной, химической и биологической защиты
Минобороны России*

В экспериментах на крысах линии Wistar установлено, что острая интоксикация в дозе 0,75 DL₅₀ зарин, ипритом и метанолом снижает гуморальные и клеточные иммунные реакции и продукцию Th1- и Th2-лимфоцитами соответственно ИФН- γ и ИЛ-4. Зарин в большей степени уменьшает иммунные реакции, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-лимфоцитов, для метанола характерен противоположный эффект, а сернистый иприт вызывает редукцию функции Th1- и Th2-лимфоцитов в равной степени.

Ключевые слова: зарин, сернистый иприт, метанол, Th1-, Th2-лимфоциты, цитокины.

Введение. Существуют основания полагать, что токсичные химические вещества (ТХВ), в частности, зарин, сернистый иприт (СИ) и метанол могут обладать различным влиянием на функцию Th1-, Th2-лимфоцитов, определяя особенности нарушения гуморального и клеточного иммунного ответа, приводящие к инфекционным осложнениям и заболеваниям [2, 3, 4, 6].

Токсичные химикаты (ТХ) зарин, сернистый иприт (СИ) подлежат уничтожению согласно международным соглашениям на специальных химических объектах [1, 5]. При этом не исключена возможность аварий на данных объектах, кроме того, существует вероятность использования ТХ в террористических и криминальных целях, что может привести к массовым поражениям людей [5, 11, 12, 14].

Метанол используется в качестве топлива для двигателей, в лабораторной практике, как растворитель в химической промышленности, для денатурирования этилового спирта, входит в состав ряда антифризов. Отравления могут быть связаны с использованием его ошибочно вместо этилового спирта с целью опьянения (при этом возможны групповые и даже массовые интоксикации) [3, 4].

Разработка наряду с антидотными средствами способов снижения поражения системы иммунитета различными ТХВ предполагает дальнейшее изучение их иммуотропных эффектов [2, 4].

Целью исследования являлась оценка особенностей нарушения функции Th1-, Th2-лимфоцитов (Т-хелперов первого и второго типов) и редукции продуцируемых ими цитокинов

(ИФН- γ , ИЛ-4) в формирование супрессии гуморальных и клеточных иммунных реакций при остром отравлении различными токсикантами.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводили на крысах линии Wistar обоего пола массой 180–240 г. ТХВ вводили подкожно в дозе 0,75 DL₅₀ однократно через 3 сут после иммунизации Т-зависимым антигеном. (DL₅₀ зарина, СИ и метанола составляли соответственно 0,21±0,02, 5,5±0,3 мг/кг и 9,1±1,2 г/кг). Зарин вводили подкожно в водном растворе, СИ подкожно – в растворе диметилсульфоксида, метанол – перорально). Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммуотоксикологии [2]. Гуморальную иммунную реакцию к тимузависимому (эритроцитам барана – ЭБ) антигену определяли на 5 сут по числу АОК в селезенке после острой интоксикации ТХ с одновременной внутрибрюшинной иммунизацией крыс данными антигенами в дозах 2·10⁸ клеток. В использованном тесте гуморальная иммунная реакция на введение ЭБ характеризует способность Th1-лимфоцитов участвовать в продукции В-лимфоцитами (плазматическими клетками) IgM [6, 8]. АОК к ЭБ, синтезирующие IgG, определяли в селезенке методом непрямого локального гемолиза в геле на 8 сут [6, 8]. Данные литературы позволяют полагать, что упомянутый метод характеризует преимущественно функцию Th2-лимфоцитов, обеспечивающих синтез IgG1, составляющих около 70% общего числа молекул этого класса [6]. Следует отметить, что Th1-лимфоциты обеспечивают возможность образования в этот период антителогенеза кроме IgM так же и IgG2a, составляющих не более 20% от всех подклассов IgG [6, 9].

* Фрагмент диссертационной работы

Активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), существенное влияние на которую оказывает ИЛ-2, продуцируемый лимфоцитами Th1-типа [6, 8, 9], определяли по показателю естественной цитотоксичности (ЕЦ) через 4 сут после введения ТХВ спектрофотометрически. Формирование гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), характеризующую функцию Th1-лимфоцитов [8], исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в %. При этом крыс внутрибрюшинно иммунизировали 108 ЭБ через 30 мин после введения ТХВ. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут. Реакцию ГЗТ оценивали через 24 ч.

Для оценки изменения функции лимфоцитов Th1- и Th2-типа под влиянием ТХВ наряду с исследованием иммунных реакций определяли концентрацию продуцируемых ими цитокинов (соответственно ИФН- γ и ИЛ-4) [6, 8, 9] в периферической крови крыс через 4 и 7 сут после иммунизации методом иммуноферментного анализа по протоколам, указанным в инструкции по применению наборов (BioSource Int. ELISA Kits).

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

Результаты и обсуждение. Под влиянием ТХВ (табл. 1) происходило снижение гуморального иммунного ответа через 4 сут к Т-зависимому антигену (по числу АОК в селезенке), характеризующему синтез IgM и функцию Th1-лимфоцитов, по сравнению с контрольным уровнем под влиянием зарина, СИ и метанола соответственно в 2,25, 3,90 и 1,90 раза ($p < 0,05$), а через 7 сут отмечалась супрессия продукции IgG, отражающая преимущественно функцию Th2-лимфоцитов – соответственно в 1,52, 3,84 и 2,44 раза ($p < 0,05$). При действии зарина, СИ и метанола отмечалась также существенная редукция активности ЕКК, зависящая от функции лимфоцитов Th1-типа, соответственно в 2,29, 3,64 и 1,79 раза ($p < 0,05$) и реакции ГЗТ (функция Th1-клеток и макрофагов) [6, 8] – соответственно в 1,86, 3,71 и 1,53 раза ($p < 0,05$).

Показатели, характеризующие различные иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, при действии зарина в среднем снижались соответственно в 2,13 и 1,52 раза, при отравлении СИ – в 3,75 и 3,84 раза соответственно, а метанолом – в 1,74 и 2,44 раза. Это свидетельствует о том, что под влиянием антихолинэстеразного токсиканта зарина в существенно большей степени поражается функция Th1-лимфоцитов, при действии СИ – функция Th1- и Th2-лимфоцитов нарушается в равной степени, а метанол вызывает редукцию активности преимущественно лимфоцитов Th2-типа. При действии метанола иммунотоксический эффект, преимущественно связанный с продукцией IgG, обусловлен также и супрессией функции В-лимфоцитов вследствие нарушения обмена фолиевой кислоты [3, 10].

Данное заключение подтверждается исследованием концентрации цитокинов в периферической крови крыс (табл. 2). При интоксикации заринном выявлено уменьшение концентрации ИФН- γ и ИЛ-4 на 5 сут соответственно в 2,04 и 1,49 раза ($p < 0,05$), а на 8 сут – в 2,49 и 1,87 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Иприт снижал содержание в периферической крови ИФН- γ и ИЛ-4 на 5 сут соответственно в 2,85 и 2,70 раза ($p < 0,05$), а на 8 сут – в 3,48 и 3,62 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация в крови ИФН- γ и ИЛ-4 на 5 сут после действия метанола уменьшалась в 1,24 и 1,90 раза ($p < 0,05$) соответственно, а на 8 сут – в 1,28 и 1,68 раза ($p < 0,05$) соответственно. При отравлении ипритом снижение цитокинов в крови было более выражено по сравнению с действием зарина и метанола, при этом эффект зарина в отношении ИФН- γ превышал супрессирующее действие метанола ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при действии зарина концентрация ИФН- γ по сравнению с ИЛ-4 в крови снижается в большей степени, при интоксикации СИ содержание в крови ИФН- γ и ИЛ-4 уменьшается в равной степени. Метанол вызывал редукцию ИФН- γ по сравнению с ИЛ-4 в меньшей степени.

Таблица 1

Влияние острой интоксикации ТХВ (0,75 DL₅₀) на показатели системы иммунитета крыс (M \pm m, n = 8–11)

Серия опытов	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³	ЕЦ, %	ГЗТ, %
Контроль	40,2 \pm 3,7	17,3 \pm 1,6	30,9 \pm 3,1	36,0 \pm 2,6
Зарин	17,8 \pm 1,8*	11,4 \pm 1,1*	13,5 \pm 1,8*	19,3 \pm 2,1*
Иприт	10,3 \pm 0,9*	4,5 \pm 0,8*	8,5 \pm 0,9*	9,7 \pm 1,0*
Метанол	21,2 \pm 1,9*	7,1 \pm 0,9*	17,3 \pm 2,1*	23,5 \pm 2,2*

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

Влияние подострой интоксикации ТХВ (0,75 DL₅₀) на содержание цитокинов в периферической крови крыс, пг/мл (M±m, n = 6)

Серия опытов		ИФН-γ	ИЛ-4	ИФНγ/ИЛ-4
Контроль		845±71	116±12	7,3
Зарин	5	414±45*	78±8*	5,3
	8	341±35*	62±7*	5,5
Иприт	5	297±30*	43±5*	6,9
	8	243±25*	32±4*	7,6
Метанол	5	682±54*	61±6*	11,2
	8	658±58*	69±7*	9,5

Примечание: 5, 8 – время исследования после иммунизации, сут; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Как уже указывалось, ИФН-γ продуцируют Th1-лимфоциты, а ИЛ-4 – Th2-лимфоциты [6, 8, 9]. Увеличение соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 характеризует снижение функциональной активности лимфоцитов Th2-типа по сравнению с функцией Th1-клеток, а уменьшение данного соотношения свидетельствует о большей редукции активности Th1-лимфоцитов по сравнению с Th2-клетками [7]. Нами установлено, что соотношение ИФН-γ/ИЛ-4 при отравлении заринном составляло на 5 и 8 сут соответственно 5,3 и 5,5; при действии СИ – 6,9 и 7,6 соответственно, а при интоксикации метанол – 11,2 и 9,5 (контроль – 7,3). Это подтверждает результаты, свидетельствующие об особенностях поражения Th1- и Th2-клеток различными токсикантами. Вероятно, супрессирующий эффект зарина в отношении преимущественно Th1-лимфоцитов обусловлен активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [2] и редукцией функции данной субпопуляции Т-лимфоцитов, которые более чувствительны к кортикостероидам (КС) по сравнению с Th1-лимфоцитами [6]. Поражение СИ лимфоцитов Th1- и Th2-типа связано с его алкилирующим действием в отношении ДНК этих клеток [4]. Более выраженный супрессирующий эффект метанола в отношении иммунной реакции, сопряженной с функцией Th2-лимфоцитов, а также редукция продукции ими ИЛ-4, вероятно, обусловлены мембранотоксическим действием метанола, взаимодействия с сульфгидрильными и аминокетильными ферментов высокотоксичных продуктов биотрансформации метанола – формальдегида и муравьиной кислоты, ингибированием тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования именно данной субпопуляции лимфоцитов [4, 15]. Существуют основания полагать, что при отравлении метанолом роль КС, снижающих функцию преимущественно Th1-лимфоцитов, менее зна-

чима, чем при действии антихолинэстеразного ТХ зарина [13].

Выводы. 1. Острое действие ТХ (0,75 DL₅₀) в продуктивный период иммуногенеза (через 3 сут после иммунизации) снижает гуморальные и клеточные иммунные реакции и продукцию Th1- и Th2-лимфоцитами соответственно ИФН-γ и ИЛ-4.

2. Острое отравление заринном в большей степени уменьшает иммунные реакции, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-лимфоцитов.

3. Иммунные реакции, связанные с функцией Th1- и Th2-лимфоцитов, при острой интоксикации сернистым ипритом супрессируются в равной степени.

4. Острое действие метанола в дозе 0,75 DL₅₀ в продуктивный период иммуногенеза вызывает редукцию иммунных реакций, обусловленных активностью Th1-лимфоцитов, в меньшей степени по сравнению с иммунным ответом, связанным с функцией Th2-клеток.

Список литературы

1. Жуков В.Е., Клаучек В.В., Шкодич П.Е. // *Токсикол. вестник*, 2002. – № 5. – С. 31-35.
2. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Мальцева Г.М. и др. *Иммунотропные свойства холинэргических веществ / Под ред. П.Ф.Забродского. – Саратов: Издательство «Научная книга», 2005. – 251 с.*
3. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Трошкин Н.М. // *Эксперим. и клин. фармакология*, 2005. – Т. 68. – № 4. – С. 46-48.
4. *Общая токсикология / Под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.*
5. Петров А.П., Софронов Г.А., Нечипоренко С.П. и др. // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. Хим. об-ва им Д.И. Менделеева)*, 2004. – Т. XLVIII. – № 2. – С. 110-116.
6. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. *Иммуно-*

логия. Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 582 с.

7. Сухих Г.Т., Касабулатов Н.М., Ванько Л.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед., 2005. — Т. 140. — № 12. — С. 622-624.

8. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2002. — 536 с.

9. Georgiev V.St., Albright J.E. // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci., 1993. — V. 685. — P. 284-602.

10. Johlin F.C., Fortman C.S., Nghiem D.D. et al. // Mol. Pharmacol., 1987. — V. 31. — P. 557-561.

11. Masuda N., Tahatsu M., Mjnnau Y. et al. // Lancet, 1995. — № 8962. — P. 1446-1447.

12. McManus J., Huebner K.M. // Crit. Care Clin., 2005. — V. 21. — № 4. — P. 707-718.

13. Pruett S.B., Fan R., Zheng Q. et al. // Toxicol. Sci., 2003. — V. 75. — № 10. — P. 343 — 354.

14. Saladi R.N., Smith E., Persaud A.N. // Clin. Exp. Dermatol., 2006. — V. 1. — № 6. — P. 1-5.

15. Tephly T.R. // Life Sci., 1991. — V. 48. — P. 1031-1041.

Материал поступил в редакцию 25.12.06.

P.F.Zabrodskiy, V.F.Kirichuk, V.G.Mandykh, V.V.Serov, S.V.Balashov, A.M.Kadushkin

PARTICULAR DISTURBANCES OF Th1- AND Th2-LYMPHOCYTES FUNCTION AT ACUTE POISONING BY DIFFERENT TOXIC CHEMICALS

Saratov Military Institute for Radiation, Chemical and Biological Defense

It was established in experiments on Wistar rats that acute poisoning by toxic agents sarin, sulphur mustard and methanol in a single dose of LD₅₀ lowers humoral and cellular immune responses and decreases the production of cytokines IFN γ and IL-4 by Th1- and Th2-lymphocytes correspondingly. Sarin reduces to a greater extent immune responses bound up with the Th1-lymphocytes function as compared to immune responses caused by activation of Th2- lymphocytes; as to methanol, an opposite effect is characteristic; and sulphur mustard induces the suppression of Th1- and Th2-lymphocytes function in the equal way.

УДК 613.3:663.632.8(074)

А.И.Котеленец, А.М.Войтович, Л.А.Наджарян, В.Ю.Афонин, Т.В.Деменкова, Н.В.Дудчик, Л.И.Сорока, Е.С.Дружинина, Т.А.Федорова, С.В.Ткачев

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОДЫ, ОБРАБОТАННОЙ ДИОКСИДОМ ХЛОРА

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» МЗ Республики Беларусь, Минск

Максимальная испытанная концентрация (2,0 мг/л) диоксида хлора приводила к снижению массы тела белых крыс и относительных коэффициентов массы надпочечников и щитовидной железы, увеличивала ферментативную активность γ -глутамилтранспептидазы и уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови. Показан дозозависимый рост уровня метгемоглобина в гемолизате крови. Диоксид хлора не проявил мутагенной активности в тесте Эймса, но вызывал генотоксические эффекты в микроядерном тесте и апоптоз.

Ключевые слова: диоксид хлора, токсичность, мутагенность.

Введение. Диоксид хлора является сильным окислителем, который используют для обеззараживания воды, коррекции вкуса и запаха. Он представляет собой неустойчивый газ, который получают на месте использования в виде водного раствора из растворов хлорита натрия и соляной кислоты. В ряде случаев использование диоксида хлора имеет преимущество по сравнению с хлором и при правильном применении не приводит к образованию хлораминов и тригалогидметанов [15].

Взаимодействуя с водой, диоксид хлора образует продукты восстановления — хлориты, хлориды и хлорат-анионы. Известно, что хлориты и хлорат-анионы при воздействии на человека приводят к субклинической форме гемолитической анемии. Токсикологические исследования показывают, что дозы диоксида хлора, хлоритов и хлоратов, используемые при водоподготовке, невелики. Результаты испытаний на добровольцах (США) показали, что порог токсического действия для здоровых лиц составляет 24 мг/дм³,

для людей с пониженной активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы — 5 мг/дм³. Для животных порог токсического действия хлоритов, проявляющегося гемолитической анемией, составляет 250 мг/дм³ [2].

Известно, что производные диоксида хлора могут непосредственно взаимодействовать с ДНК [6]. Вместе с тем, при исследовании потенциальной генотоксичности одного из продуктов превращения диоксида хлора — хлората натрия не показано увеличения в периферической крови уровня эритроцитов с микроядрами у мышей линии В6С3F(1) после 3-недельного воздействия. Это соединение не обладало мутагенной активностью в тесте Эймса в условиях метаболической активации и без нее. Однако по результатам двухлетнего эксперимента установлено неопластическое действие продуктов превращения диоксида хлора в разных тканях мышей. При исследовании хлората натрия в двухлетнем эксперименте на крысах отмечена пролиферация гемопоэтических клеток в селезенке и гиперплазия костного мозга [14].

Хотя существует точка зрения об умеренной токсичности диоксида хлора для рыб [15], был показан генотоксический эффект хлорированной воды, содержащей гуминовые кислоты, на эритроциты периферической крови карпа [11]. В связи с этим следует отметить, что мутагенные свойства обеззараженной воды в *Comet* тесте и в микроядерном тесте на лимфоцитах периферической крови человека сильно зависели от методов водоподготовки и сезона [13]. Мутагенные свойства диоксида хлора были показаны также в ряде тест-систем на микроорганизмах, дрожжах, а также с использованием молекулярно-генетических методов [7, 12]. Учитывая установленные факты токсических свойств диоксида хлора и его производных, необходимо исследовать потенциальные токсические и генотоксические свойства воды, обработанной диоксидом хлора с учетом ее происхождения и особенностей водоподготовки.

Материалы и методы исследования. Хроническую токсичность оценивали при ежедневном

на протяжении 6 месяцев внутрижелудочном введении самцам белых крыс растворов диоксида хлора (ClO₂): 0,05, 0,25, 1,0 и 2,0 мг/л. Дозы ClO₂ составили соответственно 0,003, 0,01, 0,05 и 0,1 мг/кг. Животным контрольной группы вводили дехлорированную водопроводную воду в эквивалентных объемах. В ходе эксперимента в модельных растворах контролировали содержание диоксида хлора и продуктов его дальнейших превращений [табл. 1].

Результаты эксперимента оценивали согласно методическим указаниям при помощи методов, общепринятых в практике токсикологических исследований [3].

Тест Эймса на индукцию обратных мутаций проведен на бактериях *Salmonella thyphimurium* штаммов TA 98, TA 100 с неполной метаболической активацией и без нее [8]. В качестве позитивного контроля для штамма TA 98 использован этидиум бромид, для штамма TA 100 — азид натрия. Уровень мутагенного эффекта определяли как кратность превышения среднего числа ревертантов по трем чашкам в опыте над чистым контролем (X оп. / X к.).

В микроядерном тесте *in vivo* [9] использованы взрослые самцы мышей линии СВА. Водный раствор диоксида хлора (0,05 и 2,0 мг/л) вводили мышам внутрижелудочно дважды по 0,5 мл в течение дня с интервалом 4 ч. Животных умерщвляли через 24 и 48 ч. Мазки костного мозга готовили по стандартной методике, вымывая клетки 50% эмбриональной телячьей сывороткой на фосфатном буфере (рН = 7,0–7,2), фиксировали этанолом, окраску проводили красителем Гимза (Merg).

Эксперименты *in vivo* проведены также на моллюсках *Limnaea stagnalis* [1]. В каждой группе было по 6 животных одной разводки, в течение 5 дней их помещали в сосуд с растворами диоксида хлора на 1 час. Мантийную жидкость получали путем раздражения ноги на 6-ой день, пробу фиксировали этанолом, через сутки добавляли ледяную уксусную кислоту. Объемное соотношение спирта и кислоты составляло 3:1. Клеточную суспензию наносили на замороженные

Таблица 1

Концентрации растворов ClO₂ и продуктов его дальнейших превращений в хроническом эксперименте

Концентрация ClO ₂ в растворах, мг/л	Интервал обнаруженных концентраций ClO ₂ в растворах, мг/л		
	ClO ₂	ΣCl ₂	ClO ₂ ⁻
0,05	0,04–0,053	0,07–0,15	0,04–0,09
0,25	0,19–0,32	0,09–0,17	н.о. – 0,10
1,0	0,89–1,19	0,17–0,42	н.о. – 0,17
2,0	1,85–2,39	0,31–0,63	н.о. – 0,23

Примечание: н.о. — не обнаружено в пределах чувствительности метода

Основные морфо-функциональные показатели крыс при воздействии диоксида хлора, $M \pm m$

Показатель	Концентрация ClO_2 , мг/л				
	контроль	0,05	0,25	1,0	2,0
<i>Физиологические показатели</i>					
Масса тела, г	316±12	336±10	308±4	296±17	281±7*
ЧСС, уд/мин	559±22	516±11	488±11*	442±8*	519±19
СПП, вольт	9,8±0,2	10,2±0,5	10,3±0,4	10,1±0,2	9,9±0,3
<i>Относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов</i>					
Печень	26,3±0,7	28,2±0,5*	29,8±0,5*	29,7±0,7*	29,3±0,6*
Почки	6,16±0,17	5,72±0,18	5,79±0,22	5,92±0,14	5,85±0,18
Сердце	3,25±0,10	3,20±0,05	3,16±0,05	3,45±0,11	3,18±0,08
Селезенка	3,76±0,29	3,72±0,33	3,73±0,27	4,48±0,28	4,41±0,24
Тимус	1,28±0,09	1,11±0,08	1,13±0,10	1,22±0,07	1,21±0,06
Щитовидная железа, г%	8,16±0,59	9,82±0,46	9,52±0,54	8,92±0,63	5,35±0,22*
Надпочечные железы, г%	18,8±1,0	17,5±0,9	19,4±0,6	20,4±1,9	15,0±1,4*
Семенники	9,21±0,34	9,71±0,22	8,19±1,15	9,07±0,49	9,30±0,55
Семенные пузырьки	3,37±0,16	3,29±0,17	3,30±0,31	3,41±0,19	3,17±0,21
<i>Гематологические показатели</i>					
Эритроциты, 1012/л	7,49±0,19	7,37±0,19	7,94±0,16	6,48±0,68	7,17±0,27
Гемоглобин, г/л	121±3	124±3	130±1*	109±10	118±4
Гематокрит, %	39,7±0,9	40,1±1,2	41,0±0,5	34,1±3,2	37,1±1,3
Тромбоциты, 109/л	457±38	397±18	436±13	418±62	466±31
Лейкоциты, 109/л	14,5±2,1	12,4±2,2	14,0±1,4	17,4±0,9	19,6±2,1
<i>Биохимические показатели</i>					
Активность аланинаминотрансферазы, мккат/л	0,195±0,020	0,180±0,013	0,191±0,024	0,175±0,013	0,185±0,013
Активность аспартатаминотрансферазы, мккат/л	0,330±0,013	0,340±0,017	0,313±0,014	0,261±0,021*	0,302±0,018
Общий белок, г/л	73,0±2,3	77,9±2,0	71,1±2,3	76,7±2,0	75,7±1,4
Мочевина, ммоль/л	7,89±0,22	7,69±0,23	6,56±0,46*	5,30±0,33*	4,86±0,43*
Глюкоза, ммоль/л	6,96±0,23	7,33±0,44	6,75±0,25	7,29±0,35	7,96±0,28*
Хлориды, ммоль/л	75,9±4,8	76,5±4,7	102,3±6,8*	111,7±2,4*	111,6±1,7*
Общие липиды, г/л	3,10±0,12	3,16±0,16	3,61±0,07*	3,39±0,22	3,52±0,20
Метгемоглобин, мг% (гемолизат)	2,24±0,14	2,60±0,10	3,02±0,16*	3,16±0,24*	3,30±0,17*
Глутатион восстановленный, мг% (гемолизат)	45,0±3,8	48,6±4,3	49,2±4,2	50,7±3,4	53,6±1,8*
Общий билирубин, ммоль/л	4,63±0,35	4,86±0,34*	6,80±0,62	5,04±0,56	5,61±0,54
Общий холестерин, ммоль/л	1,87±0,31	1,59±0,10	2,08±0,23	2,03±0,20	2,71±0,64
γ -Глутамилтранспептидаза, нмоль/с·л	109±12	147±25	162±31	265±55*	200±61*
<i>Показатели функционального состояния почек</i>					
Диурез, мл/сут.	16,9±2,7	16,2±2,7	12,0±0,4	13,0±2,4	15,6±3,7
Мочевина, ммоль/л	391±30	391±16	429±16	435±39	416±34
Общий белок, г/л	0,443±0,065	0,517±0,073	0,448±0,062	0,420±0,021	0,313±0,051
Хлориды, ммоль/л	168±11	149±10	130±10	173±2	172±7

Примечание: * – здесь и далее обозначена достоверность различий показателей при уровне значимости $p < 0,05$

предметные стекла, окраску проводили по Гимза. Учитывали клетки с микроядрами, признаками повреждения ядра и апоптотические тела.

Результаты и обсуждение. Хроническое воздействие (табл. 2) не вызвало внешних признаков интоксикации и гибели подопытных живот-

ных, обусловленных воздействием ClO_2 . Однако масса тела подопытных животных была ниже, чем в контроле (-11%), особенно при воздействии максимальной дозы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у животных, получавших растворы ClO_2 в концентрации 0,25 и 1,0, но не 2,0 мг/л, была увеличена. Относительные коэффициенты массы печени у подопытных животных были выше, чем в контроле. Относительные коэффициенты массы надпочечников и щитовидной железы при воздействии максимальной дозы снижались, что согласуется с результатами, полученными при выполнении Национальной программы США по токсикологической оценке соединений хлора, применяемых в питьевом водоснабжении [2] и данными ВОЗ [14]. Морфологический состав периферической крови у животных и лейкоцитарная формула существенно не изменялись. Уровень гемоглобина у крыс при концентрации ClO_2 0,25 мг/л был статистически достоверно выше, чем в контроле, но с повышением концентрации уровень гемоглобина в крови падал.

Как уже было отмечено, высокие концентрации ClO_2 способствовали увеличению массы пе-

чени. Принято считать, что в небольших концентрациях диоксид хлора не оказывает гепатотоксического эффекта [10], а гипертрофия печени без патоморфологических изменений носит чисто физиологический характер [4]. При анализе биохимических показателей сыворотки крови установлено, что ферментативная активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) статистически достоверно возросла только при воздействии двух наибольших доз. При максимальной концентрации ClO_2 отмечено увеличение уровня восстановленного глутатиона.

Характерным является дозозависимое увеличение уровня метгемоглобина в гемолизате крови при концентрациях ClO_2 в растворе 0,25, 1,0 и 2,0 мг/л. При воздействии максимальной дозы уровень метгемоглобина был повышен на 48%. Раствор ClO_2 в концентрации 2,0 мг/л вызывал увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови, что вероятно связано с нарушением углеводного обмена. Косвенно это подтверждается снижением ОКМ щитовидной и надпочечных желез, продукты которых участвуют в регуляции обменных процессов. Уровень мочевины

Таблица 3

Результаты исследования мутагенной активности в тесте Эймса

Проба	Без метаболической активации				Неполная метаболическая активация			
	ТА 98		ТА 100		ТА 98		ТА 100	
	Х ср.	Х оп./ Х к.	Х ср.	Х оп./ Х к.	Х ср.	Х оп./ Х к.	Х ср.	Х оп./ Х к.
0,05 мг/л ClO_2	56	0,89	115	0,82	88	0,91	124	0,70
2,0 мг/л ClO_2	69	1,10	98	0,87	75	0,77	140	0,74
Контроль чистый	63		133		97		195	
Контроль позитивный	257	4,08	> 1000	7,52	405	4,17	> 1000	5,13

Таблица 4

Цитогенетические повреждения клеток костного мозга у мышей

Вариант	ПХЭ с микроядрами, ‰		Эритроидные клетки с признаками апоптоза, ‰	
	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч
Контроль	2,75±0,63	2,25±1,44	0,50±0,50	4,75±1,89
0,05 мг/л ClO_2	5,50±0,65*	4,25±0,63	6,50±3,20	8,00±3,03
2,0 мг/л ClO_2	11,25±1,25*	7,00±1,08*	9,00±1,29*	11,25±2,29
Спонтанный контроль	2,71±0,75		0,43±0,43	

Таблица 5

Цитогенетические повреждения клеток в мантийной жидкости моллюсков

Вариант	Число животных	Число клеток	Клетки, ‰		
			с микроядрами	с начальными признаками гибели	с конечными признаками гибели (апоптотические тела)
Контроль	6	3744	0,37±0,01	0,08±0,05	0,51±0,12
0,05 мг/л ClO_2	5	3990	0,20±0,07	0,65±0,13*	0,98±0,16*
2,0 мг/л ClO_2	6	5176	0,13±0,05*	0,44±0,09*	0,54±0,01

и ХЛОридов в сыворотке крови при концентрациях ClO_2 в воде 0,25, 1,0 и 2,0 мг/л увеличился, но, как видно из табл. 2, экскреция белка и конечных продуктов его распада были в пределах физиологической нормы для лабораторных животных.

В тесте Эймса (табл. 3), независимо от условий эксперимента, не показано мутагенных свойств водных растворов диоксида хлора в концентрациях до 2,0 мг/л. В целом эти результаты согласуются с данными литературы [5]. На результаты эксперимента могло повлиять то обстоятельство, что диоксид хлора обладает выраженным антимикробным действием.

Как видно из табл. 4, практически во всех случаях после введения диоксида хлора наблюдались повышенные уровни ПХЭ с микроядрами, лишь в одном случае при меньшей дозе через 48 ч такое превышение не было статистически значимым. В контрольных группах животных, которым вводили в желудок воду, уровни аберрантных клеток практически соответствовали спонтанному уровню.

Другая картина наблюдается при анализе гибели клеток эритроидного ряда. При меньшей дозе в обе точки фиксации наблюдалась высокая дисперсия значений, что отразилось на статистической достоверности результатов. Можно предположить, что подобное явление связано с пороговым характером воздействия. Это подтверждается тем, что уровень клеток с микроядрами при этой дозе только через 24 ч двукратно превышал контрольные значения, а затем снизился. Следует также отметить, что большое количество клеток с признаками апоптоза в контрольной группе через 48 ч многократно превышало контрольные значения как через 24 ч, так и спонтанный уровень. Вероятно, такие резкие различия между контрольными группами связаны с сезонными особенностями кроветворения. Они же могли внести вклад в формирование цитогенетических повреждений.

Учитывая то обстоятельство, что диоксид хлора при обеззараживании воды может попасть в окружающую среду, было проведено исследование потенциальных мутагенных свойств водных растворов диоксида хлора на типичного гидробионта водоемов Беларуси — большого прудовика.

Как видно из табл. 5, с увеличением дозы число клеток с микроядрами снижалось, однако количество клеток с начальными признаками гибели (апоптоза) в обоих случаях выше после воздействия диоксида хлора, на основании чего можно заключить, что к моменту взятия мантийной жидкости произошла селекция клеток с цитогенетическими повреждениями. Вероятно, она привела к резкому снижению пролиферативной активности клеток, так как при увеличении концентрации диоксида хлора призна-

ки апоптоза были выражены в меньшей степени. Животных подвергали воздействию диоксида хлора на протяжении нескольких дней, и в точке фиксации мы наблюдали картину, соответствующую угнетению кроветворения.

Заключение. Наиболее выраженный токсический эффект оказали две наибольшие дозы. Водные растворы диоксида хлора не проявили мутагенных свойств в тесте Эймса, однако, вызвали генотоксическое действие *in vivo*, наиболее выраженное при концентрации диоксида хлора в воде 2,0 мг/л. На основании проведенных исследований можно сделать заключение о потенциальной опасности диоксида хлора для биоты при непосредственном попадании в поверхностные водоемы.

Список литературы

1. **Мещеряков В.Н.** Прудовик (*Limnaea stagnalis L.*) // *Объекты биологии развития.* — М.: Наука, 1975. — С. 53-94.
2. *Руководство по контролю качества питьевой воды.* — М.: Медицина, 1993. — С. 143-146.
3. *Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Часть 1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды.* Женева: ВОЗ, 1981. — 312 с.
4. **Штабский Б.М., Гжегоций М.Р.** Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. — Львов, 2003. — С. 23.
5. **Barnhart B.D., Chuang A., Lucca J.J. et al.** *An in vitro evaluation of the cytotoxicity of various endodontic irrigants on human gingival fibroblasts* // *J. Endod.*, 2005. — V. 31. — № 8. — P. 613-615.
6. **Bolognesi C., Buschini A., Branchi E. et al.** *Comet and micronucleus assays in zebra mussel cells for genotoxicity assessment of surface drinking water treated with three different disinfectants* // *Sci. Total. Environ.*, 2004. — V. 333. — № 1-3. — P. 127-136.
7. **Buschini A., Carboni P., Furlini M. et al.** *Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid-induced genotoxicity detected by the Comet assay and Saccharomyces cerevisiae D7 tests* // *Mutagenesis*, 2004. — V. 19. — № 2. — P. 157-162.
8. **EPA.** *Health effects test Guidelines OPPTS 870.5100. Bacterial reverse mutation test.* — US. — EPA 712-C-98-247. — 1998. — 11 p.
9. **EPA.** *Health effects test Guidelines OPPTS 870.5395. Mammalian erythrocyte micronucleus test.* — US. — EPA 712-C-98-226. — 1998. — 10 p.
10. **Ferraris M., Chiesara E., Radice S. et al.** *Study of potential toxic effects on rainbow trout hepatocytes of surface water treated with chlorine or alternative disinfectants* // *Chemosphere*, 2005. — V. 60. — № 1. — P. 65-73.
11. **Gustavino B., Buschini A., Monfrinotti M. et al.** *Modulating effects of humic acids on genotoxicity induced by water disinfectants in Cyprinus carpio* // *Mutat. Res.*, 2005. — V. 587. — № 1-2. — P. 103-113.

12. Guzzella L., Monarca S., Zani C. et al. *In vitro* potential genotoxic effects of surface drinking water treated with chlorine and alternative disinfectants // *Mutat. Res.*, 2004. — V. 564. — № 2. — P. 179-193.

13. Maffei F., Buschini A., Rossi C. et al. Use of the Comet test and micronucleus assay on human white blood cells for *in vitro* assessment of genotoxicity induced by different drinking water disinfection protocols // *Environ. Mol. Mutagen.*, 2005. — V. 46. — № 2. — P. 116-125.

14. *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Chlorate (CAS № 7775-09-9) in F344/N Rats and B6C3F(1) Mice (Drinking Water Studies)*. *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 2005. — V. 517. — P. 1-256.

15. Svecovicus G., Syvokiene J., Stasiunaite P. et al. *Acute and chronic toxicity of chlorine dioxide (ClO₂) and chlorite (ClO₂⁻) to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss)* // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2005. — V. 302. — № 5. — P. 302-305.

Материал поступил в редакцию 20.12.06.

A.I.Kotelenets, A.M.Voitovich, L.A.Nadzharyan, V.Yu.Afonin, T.V.Demenkova,
N.V.Dudchik, L.I.Soroka, Ye.S.Druzhinina, T.A.Fedorova, S.V.Tkachyov

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF WATER TREATED WITH CHLORINE DIOXIDE

Republican Scientific and Practical Center for Hygiene, Minsk

A maximum tested concentration (2.0 mg/l) of chlorine dioxide led to a loss of body weight of white rats and decreased relative coefficients of adrenal and thyroid glands weight, increased the enzymatic activity of gamma-glutamyl transpeptidase and level of regenerated glutathione in blood serum. A dose-dependent increase of the methemoglobin level in blood hemolysate was shown. Chlorine dioxide did not show any mutagenic activity in Ames test but caused genotoxic effects in micronucleus assays and apoptosis.

УДК 615.9:615.281:577.112.382-389

Л.Б.Бондаренко, Н.А.Сапрыкина, В.Н.Коваленко

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СЕРДЦА КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ВВЕДЕНИИ ПИРАЗИНАМИДА

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев

В экспериментах на крысах-самцах проведено изучение изменений содержания свободных аминокислот сердца при введении 1000 и 2000 мг/кг пиразинамида с целью комплексной оценки его влияния на процессы метаболизма в миокарде.

Полученные результаты изучения указывают на возможные нарушения энергетического обмена, метаболизма аминокислот и др. азотсодержащих соединений, процессов взаимодействия гемоглобина с молекулами кислорода, процессов перекисного окисления и метилирования биологических макромолекул в сердце. Часть изменений может рассматриваться в качестве компенсаторного ответа организма на действие пиразинамида. Возрастание его дозы до 2000 мг/кг приводит к ослаблению адаптационных возможностей организма.

Ключевые слова: пиразинамид, пул свободных аминокислот, сердце.

Введение. В настоящий момент снова возрастает внимание исследователей к поиску оптимальных схем химиотерапии туберкулеза в связи с продолжающимся распространением этого заболевания в глобальных масштабах и высоким числом летальных исходов [1]. Ситуация усугубляется тем, что зачастую туберкулез сопровождается осложнениями в виде хронической сердечной недостаточности [2]. Это повышает вероятность летального исхода и осложняет подбор

оптимальной схемы антибактериальной терапии с наименьшими побочными последствиями.

К тому же, большинство антибактериальных средств, применяемых при туберкулезе, обладают выраженной гепатотоксичностью [3], а поражение печени влечет за собой нарушения сердечно-сосудистой системы и метаболических процессов в сердце [4].

Возможны и другие пути отрицательного воздействия антибактериальных препаратов на ми-

окард. В частности, оксидативный стресс, сопровождающий поступление в организм целого ряда ксенобиотиков, может явиться причиной повреждения сердечной мышцы [5].

В связи с этим для минимизации нежелательных побочных последствий противотуберкулезной химиотерапии необходима комплексная оценка влияния антибактериальных средств на организм в целом и сердце в частности.

Одним из наиболее чувствительных и информативных показателей, характеризующих состояние внутренних резервов органа, его адаптивных возможностей и степень дезинтеграции в нем обменных процессов, является пул свободных аминокислот [6–8].

Целью данной работы являлось изучение пула свободных аминокислот сердца крыс в норме и при введении различных доз пиразинамида.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали самцов белых крыс линии Вистар массой тела 160–200 г разведения вивария Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, которых содержали в стандартных условиях с соблюдением пищевого и водного режимов.

В опытах использовали пиразинамид в таблетках по 500 мг действующего вещества в каждой, производства Борщаговского химико-фармацевтического завода (Украина).

После предварительного карантина на протяжении 10-ти дней крыс разделяли на контрольную и опытные группы методом рандомизации.

Водный раствор пиразинамида в дозах 1000 и 2000 мг/кг вводили внутривентрикулярно металлическим зондом самцам крыс на протяжении 60 суток. Контрольной группе крыс внутривентрикулярно вводили дистиллированную воду.

В течение всего времени введения препарата наблюдали за состоянием животных, их внешним видом и двигательной активностью.

На следующий день после окончания введения пиразинамида животных умерщвляли методом цервикальной дислокации под легким эфирным наркозом. Выделяли сердце, которое промывали охлажденным 1% раствором КСI и гомогенизировали в 0,1 М К-фосфатном буфере (рН 7,4) в соотношении 1:3. Все процедуры выполняли с соблюдением холодового режима ($t + 4^{\circ}\text{C}$).

Полученный гомогенат оставляли стоять на 30 мин при $t + 4^{\circ}\text{C}$. После этого к гомогенату при-

Таблица

Содержание свободных аминокислот сердца крыс самцов в норме и при введении пиразинамида ($M \pm m$, $n = 5$, мг/100 г влажной ткани)

Аминокислота	Норма	Пиразинамид 1000 мг/кг	Пиразинамид 2000 мг/кг
Лизин	9,20±1,77	17,40±1,05*	14,7±2,86
Гистидин	2,00±0,53	5,70±0,37*	3,95±0,92
Аргинин	3,00±0,97	12,70±0,66*	11,17±2,26*
Орнитин	0,40±0,02	1,50±0,16*	0,72±0,18
Аспарагиновая кислота	18,70±3,81	15,90±0,31	16,58±1,00
Треонин	4,10±1,08	11,00±0,50*	4,70±1,11
Серин	5,70±1,63	15,30±0,61*	6,86±2,03
Глутаминовая кислота	82,70±7,55	71,50±1,52	75,28±4,86
Пролин	1,40±0,11	5,90±0,14*	3,59±0,24*
Глицин	5,10±0,91	16,30±0,16*	7,63±1,23
Аланин	21,40±4,66	29,90±0,97	22,32±4,07
Цистеин	2,10±0,37	1,10±0,04*	1,28±0,10
Валин	8,10±0,48	12,70±0,51*	8,88±0,86
Метионин	2,10±0,44	6,70±0,24*	9,29±1,11*
Изолейцин	2,10±0,48	8,30±0,36*	8,81±2,11*
Лейцин	4,80±1,35	18,00±1,00*	18,76±5,46*
Тирозин	3,70±0,91	8,00±0,50*	4,35±0,97
Фенилаланин	3,50±1,04	9,10±0,37*	7,42±2,18
Глутамин	63,80±14,47	19,90±4,39*	35,46±5,52
Сумма аминокислот	244,02±16,49	286,80±7,25*	261,74±15,52

* – $p < 0,05$ по отношению к норме

бавляли равный объем 3% сульфосалициловой кислоты и оставляли стоять на 10 мин при $t+4^{\circ}\text{C}$. Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием (5000 g, 10 мин, 4°C). Супернатант содержал пул свободных аминокислот сердца. Содержание свободных аминокислот определяли на аминокислотном анализаторе AAA-881 (Чехия).

Полученные данные подвергали статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность изменений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, считая разницу достоверной при значении P исследований $< 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение. Изучение влияния пиразинамида на пул свободных аминокислот сердца крыс-самцов показало, что при введении 1000 мг/кг достоверные отличия от нормы отмечались по содержанию 16 отдельных аминокислот, а при дозе 2000 мг/кг – только по 5 аминокислотам (табл.).

При этом в обоих случаях общая сумма аминокислот возрастала (рис. 1). Такое увеличение суммы свободных аминокислот, как соединений с низкими и средними молекулярными массами, рассматривается в качестве одного из показателей развития эндотоксикоза [9]. Подобные изменения данного показателя отмечены нами ранее при изучении эффекта пиразинамида на пул печени [10].

Изменялось и соотношение незаменимых аминокислот к заменимым: в норме – 0,186, при дозе 1000 мг/кг пиразинамида – 0,548, а при дозе 2000 мг/кг пиразинамида – 0,504 (рис. 2). Это увеличение происходило в основном за счет роста содержания незаменимых аминокислот, тогда как количество большинства заменимых аминокислот оставалось неизменным или незначительно повышалось, что может быть следствием нарушения, в первую очередь, процессов биосинтеза аминокислот и протеинов, а также транспорта незаменимых аминокислот [11].

Важное значение для нормального функционирования клеток миокарда имеет их обеспеченность источниками энергии (особенно АТФ). Эти клетки активно участвуют в деградации аминокислот с разветвленной боковой цепью и ряда других аминокислот с одновременным запасанием высвобождаемой энергии в виде молекул макроэргов, в основном, АТФ [11]. Поэтому, особого внимания заслуживают наблюдаемые при введении пиразинамида изменения содержания аминокислот, принимающих участие в энергетическом обмене на стадии гликолиза (изменения содержания серина, гли-

цина) и в цикле Кребса (изменения содержания пролина, аргинина, орнитина, гистидина, тирозина, валина, метионина, треонина, изолейцина, лейцина) [11]. Увеличение концентрации данных аминокислот в свободном состоянии приводит к интенсификации их включения в процессы катаболизма с запасанием энергии в виде АТФ. Наиболее заметные изменения содержания данных аминокислот отмечены при введении пиразинамида в дозе 1000 мг/кг, что возможно обусловлено интенсификацией адапторных систем организма в ответ на поступление ксенобиотика.

Дальнейшее возрастание дозы пиразинамида ведет к дозозависимому увеличению концентраций только аминокислот с разветвленной цепью Лей и Иле. На содержание Лиз, Гис, Арг, Орн, Тре, Сер, Про, Гли, Вал, Тир, Фен, Глн влияние пиразинамида в дозе 2000 мг/кг выражено слабее. Такие отличия в эффектах различных доз пиразинамида, отмеченные нами ранее и при исследовании пулов свободных аминокислот печени и почек [10, 12], возможно, обусловлены возникновением серьезных нарушений метаболических преобразований в организме при дозе 2000 мг/кг, которые уже не могут быть, даже частично, компенсированы его защитными и адапторными системами.

В ходе расщепления аминокислот продукты их распада должны высвобождаться из миокарда в кровь для дальнейшей транспортировки к почкам. Глутамин представляет собой важнейшую транспортную форму аммиака в кровь из всех органов [11]. Он стимулирует обменные процессы в миокарде и обеспечивает его нормальное функционирование [13]. Выявленное нами при введении 1000 мг/кг пиразинамида трехкратное снижение содержания этой аминокис-

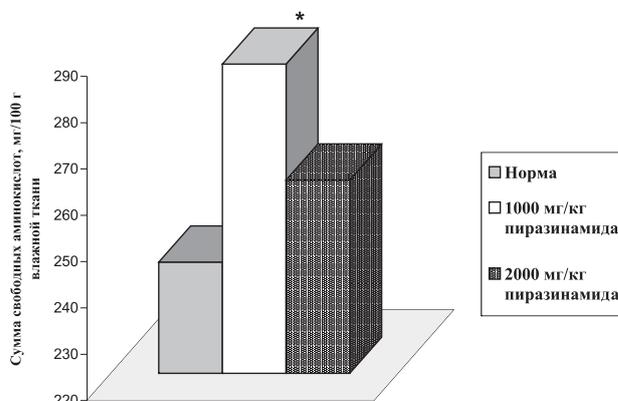


Рис. 1. Сумма свободных аминокислот сердца крыс самцов в норме и при введении различных доз пиразинамида

* – $p < 0,05$ по отношению к норме

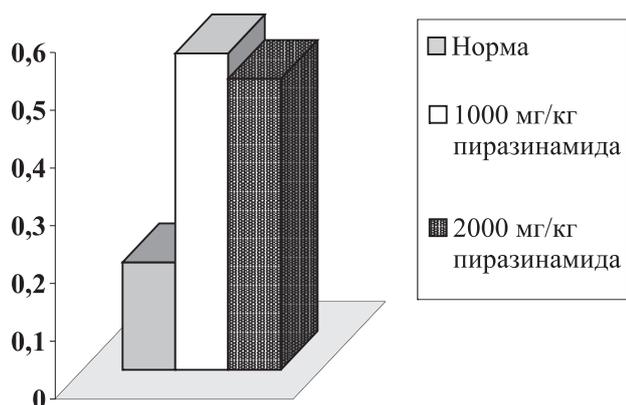


Рис. 2. Соотношение «незаменимые/заменяемые аминокислоты» в пулах свободных аминокислот сердца крыс самцов в норме и при введении различных доз пиразинамида

кислоты, сопровождаемое к тому же возрастанием концентраций аргинина и орнитина, свидетельствует о серьезных нарушениях азотистого обмена в сердце, которые не могут не отразиться на его механической функции. Пиразинамид в дозе 2000 мг/кг оказывал на содержание Глн, Арг и Орн аналогичный, хотя и менее выраженный, эффект.

Под влиянием пиразинамида может происходить также нарушение биосинтеза S-аденозилгомоцистеина (изменения содержания метионина, цистеина, глицина и серина) [11], метаболизма гомоцистеина и метионина. Это, в свою очередь, может привести к нарушениям состояния сосудов, нормальной обеспеченности кислородом клеток миокарда и повреждению клеток, вследствие накопления гидроперекисных радикалов, стимулированного повышением концентрации гомоцистеина [14]. Введение 1000 мг/кг пиразинамида вызывало возрастание содержания свободного серина в пуле сердца на 168%, глицина – на 219%, метионина – на 220% при одновременном снижении содержания цистеина в два раза. Увеличение дозы пиразинамида до 2000 мг/кг вело к дозозависимому возрастанию содержания метионина (увеличение на 280%).

Изменения содержания цистеина и метионина в пуле могут также отражать нарушения глубоких процессов репарации ДНК, процессов ее метилирования [14].

Увеличение содержания аргинина, серина, пролина и тирозина заслуживают особого внимания, так как эти соединения могут выступать в качестве депо NO, регулирующего тонус сосудов и реагирующего с атомами железа (в составе гема и в свободном состоянии), с супероксиданионами, молекулами кислорода, перекисью

водорода, органическими перекисями и пероксидными радикалами [15]. Выявленные нами изменения содержания аргинина, серина, пролина и тирозина при введении пиразинамида могут отразиться на состоянии процессов перекисного окисления в миокарде, функционировании сосудистой системы сердца, эффективности связывания кислорода гемоглобином.

Кроме того, сами аргинин и метионин являются предшественниками полиаминов – стимуляторов и регуляторов пролиферативных процессов, а также служат мощными антиоксидантами и иммуномодуляторами [16]. Очевидно, выявленные изменения их содержания при введении обеих доз пиразинамида могут рассматриваться как адаптивные перестройки органа в ответ на длительное введение ксенобиотика.

Характер изменений содержания фенилаланина и тирозина в пуле сердца при введении обеих доз туберкулостатику, очевидно, обусловлен тем, что поврежденная пиразинамидом печень уже не может полностью катаболизировать данные аминокислоты и их концентрация возрастает в тканях организма [3]. Дозозависимо повышается и соотношение Фен/Тир, отражающее интенсивность процессов гидроксилирования фенилаланина в тирозин. В норме этот показатель в пуле сердца составлял 0,946, при дозе 1000 мг/кг пиразинамида – 1,140, при дозе 2000 мг/кг пиразинамида – 1,66, что может свидетельствовать о значительном ингибировании фенилаланин-гидроксилазной активности при введении пиразинамида. Дозозависимые изменения фенилаланин-гидроксилазной активности были выявлены нами и ранее при изучении влияния данного туберкулостатику на печень [10].

Кроме того, повышение концентрации тирозина может стимулировать его преобразование клетками миокарда в нитротирозин, накопление которого сопровождается развитием хронической сердечной недостаточности [17].

Выводы. Таким образом, изучение изменений содержания свободных аминокислот сердца крыс при введении 1000 и 2000 мг/кг пиразинамида позволило провести комплексную оценку влияния данного соединения на процессы метаболизма аминокислот, протеинов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и энергетический обмен.

В сердце изменения содержания свободных аминокислот указывают на возможные нарушения энергетического обмена, метаболизм аминокислот и других азотсодержащих соединений, процессов взаимодействия гемоглобина с молекулами кислорода, процессов перекисного

окисления и метилирования биологических макромолекул.

Часть наблюдаемых изменений может рассматриваться в качестве компенсаторного ответа организма на действие данного ксенобиотика. Возрастание дозы пиразинамида до 2000 мг/кг приводит к ослаблению адаптационных возможностей организма.

Список литературы

1. Colston M.J., Hailes H.C., Stavropoulos E. et al. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *Infect. Immun.*, 2004. — V. 72. — № 11. — P. 6318-6323.
2. Дутятков А.Е., Тихонов В.А., Радзевич А.Е. Влияние ингибиторов ангиотензин-преобразующих ферментов и Клара на качество жизни пациентов с туберкулезом легких и хронической сердечной недостаточностью // *Пробл. туберкул.*, 2001. — № 8. — С. 37-39.
3. Сливка Ю.И. Сравнительная характеристика гепатотоксичности изониазида, рифампицина и пиразинамида // *Фармакол. токсикол.*, 1989. — Т. 52. — № 4. — С. 82-85.
4. Hunter R.J., Patel V.B., Baker A.J. et al. Liver dysfunction induced by bile duct ligation and galactosamine injection alters cardiac protein synthesis // *Metabolism*, 2004. — V. 53. — № 8. — P. 964-968.
5. Kannan M., Wang L., Kang Y.J. Myocardial oxidative stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice // *Exp. Biol. Med.*, 2004. — V. 229. — № 6. — P. 553-559.
6. Нечипоренко Н.А., Нефедов Л.И., Климович И.И. Изменение белкового обмена и фонд свободных аминокислот при раке мочевого пузыря // *Вопр. онкол.*, 1990. — Т. 36. — № 10. — С. 1201-1205.
7. Павлов В.А. Влияние микобактерий на адаптивную перестройку в организме морских свинок при длительном воздействии на них ПАУ-содержащих веществ // *Пробл. туберкулеза*, 1998. — № 1. — С. 51-53.
8. Li J.Y. Sequential changes of free amino acid pool in burned rabbits // *Zhonghua Zh.*, 1991. — V. 7. — № 3. — P. 208-211.
9. Ерюхин И.А., Пашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической практике. — СПб.: Логос, 1995. — 304 с.
10. Бондаренко Л.Б., Сапрыкина Н. А., Коваленко В.Н. Пул свободных аминокислот печени крыс в норме и при введении различных доз пиразинамида // *Токсикологический вестник*, 2006. — № 2. — С. 24-29.
11. Marks D.B. *Biochemistry* / Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994. — P. 234-249.
12. Бондаренко Л.Б., Сапрыкина Н. А., Коваленко В.Н. Эффект различных доз пиразинамида на пул свободных аминокислот почек // *Токсикологический вестник*, 2006. — № 5. — С. 27-31.
13. Wishmeyer P.E., Jayakar D., Williams U. et al. Single dose of glutamine enhances myocardial tissue metabolism, glutathione content, and improves myocardial function after ischemia-reperfusion injury // *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2003. — V. 27. — № 6. — P. 396-403.
14. Dimitrova C.R., DeGroot K., Myers A.K. et al. Estrogen and homocysteine // *Cardiovascular Res.*, 2002. — 53. — P. 577-588.
15. Стенуно И.И. Роль аминокислот и белков в обмене оксида азота // *Матер. конф. «Аминокислоты и их производные в биологии и медицине»*. — Гродно, 2001. — С. 104.
16. Павлов В.А. Влияние микобактерий на адаптивную перестройку в организме морских свинок при длительном воздействии на них ПАУ-содержащих веществ // *Пробл. туберкулеза*, 1998. — № 1. — С. 51-53.
17. Pacher P., Liaudet L., Mabley J. et al. Pharmacologic inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase may represent a novel therapeutic approach in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002. — V. 40. — № 5. — P. 1006-1016.

Материал поступил в редакцию 09.01.07.

L.B.Bondarenko, N.A.Saprykina, V.N.Kovalenko

TREE AMINO ACID POOLS IN NORM IN RAT HEARTS AND AT ADMINISTRATION OF PYRAZINAMIDE

Research institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

In experiments on male rats, studies were conducted on changes in the amount of free amino acids in heart pools at administration of pyrazinamide in doses of 1000 mg/kg and 2000 mg/kg. Results obtained pointed out possible disturbances in metabolism of energy, amino acids and other nitrogen-containing compounds, in processes of hemoglobin-oxygen interaction, lipid peroxidation and methylation of macromolecules in heart. These changes can be partly considered as a compensatory response of the organism to the pyrazinamide action. The increase of its dose to 2000 mg/kg led to weakening adaptive abilities of the organism.

УДК 615.214.099.074

К.К.Ильяшенко, Е.А.Лужников, Т.В.Ермохина, М.В.Белова, Б.В.Давыдов, С.Б.Матвеев,
Н.В.Федорова, М.А.Годков, И.А.Бурдыкина, Е.Е.Биткова, Ф.А.Бурдыга**НАРУШЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ
АЗАЛЕПТИНОМ И СМЕСЬЮ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ***НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗ г. Москвы*

Проведена сравнительная оценка лабораторных показателей гомеостаза у 23 пациентов с отравлением азалептином и у 30 больных – смесями, включающими различные комбинации психотропных препаратов. У больных обеих групп выявлен лейкоцитоз, лимфоцитопения, высокий кислородозависимый метаболизм нейтрофилов, нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, гемореологии, гиперсеротонин- и гистаминемия, преобладание продуктов перекисного окисления липидов над компонентами антиоксидантной системы крови, наличие эндотоксикоза.

Ключевые слова: отравления, психотропные препараты, смеси, лабораторные показатели.

Введение. Актуальность проблемы острых отравлений лекарственными веществами связана с ростом этой химической патологии во всем мире, высоким числом осложнений и летальности при них, достигающей 30–40% [11]. Из отчетов отделения токсикологической реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского следует, что в их структуре более 40% составляют отравления смесями двух и более психотропных препаратов (СПП). Известно, что отравления одним психотропным препаратом сопровождаются выраженными нарушениями показателей гомеостаза уже в первые часы химической травмы [6, 9]. Сведения, касающиеся этого вопроса при СПП, в литературе отсутствуют.

Цель настоящего исследования – выявление особенностей нарушения гомеостаза в токсикогенной стадии интоксикации СПП.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в сравнительном аспекте в 2-х группах больных. В I-ую группу вошли 23 пациента с наиболее распространенными отравлениями азалептином (А), во II-ую – 30 больных с СПП, включающими различные сочетания препаратов: барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины, карбомазепин, амитриптилин, среди них А был в 6-ти случаях (12%).

Возраст пациентов I-ой группы составил $35,6 \pm 2,9$ лет, II-ой – $37,5 \pm 2,3$ лет ($p > 0,05$); нарушения уровня сознания по шкале Глазго $7,2 \pm 0,2$ и $8,1 \pm 0,7$ ($p > 0,05$) соответственно. Расстройства внешнего дыхания, требующие проведения ИВЛ были зарегистрированы в 39,1% наблюдений среди больных I-ой группы и в 40,7% – во

II-ой группе. Проведение методов активной детоксикации у лиц I-ой группы начинали через $6,8 \pm 1,2$ ч после приема токсикантов, во II-ой группе – через $4,3 \pm 0,3$ ч ($p < 0,05$).

Лабораторные исследования проводили при поступлении больных в стационар и на первые сутки пребывания в нем на фоне лечения. В эти сроки у подавляющего большинства больных сохранялась токсикогенная стадия интоксикации.

Определяли: кажущуюся вязкость крови при скорости сдвига от 250 до 10 обратных секунд, вязкость плазмы и относительную вязкость крови на вискозиметре АКР – 2; агрегацию эритроцитов (АЭ) выражали в процентах по отношению к норме, определяя индекс агрегации эритроцитов у пациентов I-ой группы [16] и агрегационную активность эритроцитов у лиц II-ой группы [18]; АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов (АТ) определяли фотометрическим методом на агрегометре «Тромлайт», содержание в крови серотонина [10] и гистамина [26] – флюориметрическими методами, веществ средней массы (ВСМ254нм) [17] – на спектрофотометре; общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрации альбумина с помощью флюоресцентного зонда К – 35 [4].

Иммунологические исследования включали определение в крови: относительного содержания Т- и В-лимфоцитов (Т-лимф., В-лимф.) [22], концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G (Ig А, М, G) [23], содержания циркулирующих иммунных комплексов средних (СЦИК) и малых (МЦИК) фракций [12]; кислородозависимый метаболизм нейтрофилов оценивали по НСТ-тестам [1].

Изменения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы крови (АОС) выявляли путем измерения содержания в крови больных первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) [8] и малонового диальдегида (МДА) [2] и показателей АОС — α -токоферола (ТФ) [21] и церулоплазмينا (ЦП) [24]. Коэффициент дисбаланса К в системе ПОЛ/АОС рассчитывали по специальной формуле [5].

Результаты исследования и обсуждение. Анализ показателей гомеостаза, представленных в табл. выявил, что в первые часы химической травмы у лиц I-ой группы вязкостные характеристики крови находились в пределах нормы, а во II-ой группе были достоверно значимо снижены, как по сравнению с нормой, так и с соответствующими показателями лиц I-ой группы. Вязкость плазмы в обеих группах больных не имела достоверно значимых различий с нормой. Нарушения в клеточном звене реологических показателей крови были выявлены только у пациентов I-ой группы: АЭ превышала норму более чем в 2 раза ($p < 0,001$), АТ была в 2,5 раза ниже нормы ($p < 0,001$). По нашему мнению снижение вязкостных параметров крови и АЭ у пациентов II-ой группы может быть обусловлено проведением инфузионной терапии на догоспитальном этапе большему числу пациентов, чем в I-ой группе.

При поступлении в стационар в обеих группах больных отмечали умеренный лейкоцитоз. Содержание в крови нейтрофилов превышало норму в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом количество в крови лимфоцитов у лиц I-ой группы было в 2,2 раза ($p < 0,001$) ниже, чем у лиц II-ой группы и в 3 раза ниже нормы ($p < 0,001$). Лимфоцитопения сопровождалась увеличением доли Т-лимф. у пациентов обеих групп, тогда как количество В-лимф. в крови больных было снижено по сравнению с нормой на 39,2% ($p < 0,001$) и 13,5% ($p > 0,05$) у лиц I и II-ой групп соответственно. Кислородозависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов был увеличен в среднем в 3 раза, при снижении их бактерицидного потенциала. В обеих группах больных отмечалась гипоиммунноглобулинемия, сопровождающаяся увеличением в крови содержания СЦИК и МЦИК, более выраженным у пациентов II-ой группы.

Выявленные изменения в иммунной системе у лиц обеих групп указывают на развитие стресс-адаптационной реакции организма на острую химическую травму [14], которая имеет место и при других видах острых отравлений [7, 12, 19].

У всех больных обнаружен дисбаланс в системе ПОЛ—АОС с преобладанием продуктов пе-

роксидации, на что указывало повышение коэффициента окислительного стресса у пациентов I-ой группы в 3 раза по сравнению с нормой, а у II-ой — почти в 6 раз.

Существует мнение, что увеличение в крови продуктов пероксидации в токсикогенной стадии интоксикации направлено на ускорение биотрансформации токсикантов [13, 15]. Более выраженный дисбаланс в системе ПОЛ—АОС у лиц II-ой группы, вероятно, обусловлен особенностями фармакокинетики препаратов, входящих в состав СПП.

Обнаруженные нами гиперсеротонин- и гистаминемия являются одним из многочисленных звеньев патогенеза острой дыхательной недостаточности, выявленной нами в 40% наблюдений у данного контингента больных. Серотонин обладает бронхоконстрикторным действием, гистамин также вызывает сужение периферических бронхов [3]. Возрастание содержания в крови гистамина приводит к повышению проницаемости легочных капилляров [20] и бронхиальных венул, увеличивая поры их эндотелия [25].

Показатели эндотоксикоза имели достоверно значимое различие с нормой только у пациентов I-ой группы. Объяснение этому мы видим в более длительной экспозиции токсиканта в организме от момента его приема до начала лечения, которая у пациентов этой группы была в 1,8 раз больше, чем во II-ой группе.

Через сутки на фоне проводимого лечения вязкостные характеристики крови не имели достоверно значимых различий с одноименными исходными показателями. При этом у лиц II-ой группы они были достоверно значимо ниже, чем в I-ой группе больных. Вязкость плазмы повышалась в среднем на 10,5% в обеих группах больных. АЭ у пациентов I-ой группы обнаруживала тенденцию к увеличению, а во II-ой группе — к снижению и была меньше показателя I-ой группы более, чем в 3 раза ($p < 0,001$). Обнаруженные изменения АЭ у всех больных сопровождались ростом АТ.

У пациентов I-ой группы нарастал лейкоцитоз и нейтрофилия, усугублялась лимфоцитопения, что указывало на развитие воспалительных процессов в легких у 43,3% больных I-ой группы. Рентгенологически пневмония диагностировалась на $2,3 \pm 0,2$ сутки. У пациентов II-ой группы развитие пневмонии происходило позже, и определялось у 29,6% больных. В связи с этим указанные показатели у них не имели достоверно значимых различий с исходными значениями.

Обнаружена тенденция к увеличению в крови МЦИК, больше выраженная у пациентов II-ой группы, тогда как другие показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета в обеих

исследуемых группах не имели достоверно значимых различий с исходными данными.

В обеих группах больных на фоне лечения происходило снижение дисбаланса в системе ПОЛ–АОС в основном за счет увеличения количества компонентов антиоксидантной системы. Это было обусловлено, на наш взгляд, снижением концентрации токсикантов или их полным выведением из организма у ряда больных.

Обнаруживалась тенденция к нормализации содержания в крови серотонина и гистамина.

Лабораторные признаки эндотоксикоза у больных сохранялись в связи с продолжающейся токсикогенной стадией у части больных и разви-

тием у ряда пациентов воспалительных осложнений в легких.

Проведенные исследования показали, что при тяжелых отравлениях одним и смесью психотропных препаратов в токсикогенной стадии экзотоксикоза имеют место отклонения от нормы лабораторных показателей гомеостаза. Их направленность и выраженность зависит от особенностей фармакокинетики принятых токсикантов, их экспозиции в крови до проведения лечебных мероприятий и объема оказания врачебной помощи на догоспитальном этапе.

Заключение. Острые отравления как одним, так и смесью психотропных препаратов в токси-

Таблица

Показатели гомеостаза у пациентов с отравлением одним и смесью психотропных препаратов

Показатель	Норма	Срок исследования			
		Исход		1-е сутки	
		I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
Каж. вязк. крови при 250 с ⁻¹ , сП	4,9±0,08	5,2±0,17	4,4±0,15* ¹	5,1±0,2	4,4±0,1* ¹
Каж. вязк. крови при 10 с ⁻¹ , сП	9,5±0,5	10,7±0,7	8,1±0,6* ¹	11,1±0,8	7,3±0,4* ¹
Отн. вязк. крови	5,3±1,12	5,5±0,4	4,05±0,27*	4,9±0,2	3,4±0,2*
Вязк. плазмы, сП.	1,8±0,02	1,9±0,05	1,9±0,5	2,17±0,0913	2,1±0,07 ¹
АЭ, %	100	222,5±14,4	93,4±2,3*	294,3±40,8	88,8±1,6*
АТ, % оп. пл.	30,0±2,0	11,8±0,7 ¹	30,3±3,9* ¹	14,9±1,5 ¹	37,9±6,06*
Лейк., тыс./мкл.	6,5±3,0	10,8±0,6	11,8±0,5	16,7±0,7 ¹	10,9±0,8*
Нейтрофилы, %	61,0±5,0	88,2±1,7 ¹	89,7±0,7 ¹	90,1±1,2 ¹	81,6±2,3* ¹
Лимфоциты, %	28,9±9,0	9,5±0,9 ¹	21,1±3,6*	7,4±0,5 ¹	17,7±2,6*
Т-лимф., %	55,0±3,3	73,1±1,8 ¹	68,9±1,9 ¹	69,2±1,8 ¹	64,3±2,1 ¹
В-лимф., %	14,0±2,0	8,5±0,5 ¹	12,1±0,7*	10,4±1,1	10,5±1,4
НСТ-тест, %	8,6±0,5	26,2±2,2 ¹	25,5±1,7 ¹	21,7±1,9 ¹	27,8±2,2* ¹
иНСТ-тест, %	18,4±1,0	30,5±1,6 ¹	36,4±1,5*	30,3±1,6 ¹	38,7±2,1*
Ig A, г/л	2,2±0,2	1,7±0,1 ¹	1,8±0,08	1,7±0,1 ¹	1,9±0,1
Ig M, г/л	1,5±0,1	1,03±0,11 ¹	1,3±0,09	1,16±0,07 ¹	1,1±0,09 ¹
Ig G, г/л	12,0±1,2	8,5±0,4 ¹	9,5±0,3*	8,8±0,3 ¹	9,2±0,5 ¹
СЦИК, у.е/мл	43,0±1,0	56,5±4,9 ¹	71,1±6,5 ¹	56,1±2,9 ¹	70,5±7,7* ¹
МЦИК, у.е/мл	76,0±2,0	109±14 ¹	138,7±10,9 ¹	123,3±8,3 ¹	178,2±22,3* ¹
ДК, ΔД ₂₃₃ /мл·мг	0,62±0,03	1,69±0,18 ¹	1,82±0,14 ¹	1,70±0,13 ¹	2,01±0,19 ¹
МДА, нмоль/мл	1,27±0,07	2,74±0,32 ¹	3,46±0,32 ¹	2,82±0,25 ¹	2,76±0,27*
ТФ, мкг/мг·мл	3,24±0,15	5,17±0,75 ¹	6,50±0,87 ¹	8,30±1,25 ¹	6,44±0,84 ¹
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	33,45±2,04	29,08±1,80	36,90±2,43	33,67±3,11
К, у.е.	1,12±0,1	3,63±0,74 ¹	6,03±1,19 ¹	2,10±0,36 ¹	5,04±1,29* ¹
Серотонин, мкмоль/л	0,84±0,10	1,12±0,09 ¹	1,14±0,09 ¹	1,05±0,05	1,18±0,05 ¹
Гистамин, мкмоль/л	0,09±0,01	0,17±0,02 ¹	0,13±0,01 ¹	0,14±0,02	0,11±0,008
ЭКА, г/л	40,7±2,18	28,7±2,3 ¹	41,1±5,7*	31,1±1,8 ¹	42,3±3,9*
ОКА, г/л	47,8±0,73	37,4±2,4 ¹	48,6±3,8*	39,6±2,02 ¹	50,1±4 ¹
ВСМ _{254nm} , у.е.	0,219±0,008	0,349±0,018 ¹	0,231±0,007*	0,323±0,019 ¹	0,235±0,016*

Примечание: I гр. – больные с отравлением азалаептином, II гр. – больные с отравлением смесью психотропных препаратов; * – достоверность различий в сравниваемых группах больных, p < 0,05; ¹ – достоверность различий по отношению к норме, p < 0,05

когенной стадии заболевания сопровождаются: лейкоцитозом, лимфоцитопенией, гипоиimmunноглобулинемией, увеличением кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, повышением содержания в крови СЦИК и МЦИК, напряженностью клеточного звена гемореологии, гиперсеротонин- и гистаминемией, нарушением в системе ПОЛ–АОС с преобладанием продуктов перекисного окисления липидов, развитием эндогенной интоксикации.

Список литературы

1. **Бажора Ю.И. и др.** Упрощенный метод НСТ-теста // *Лабор. дело*, 1981. — № 4. — С. 198-199.
2. **Гаврилов В.Б. и др.** Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*, 1987. — Т. 33. — № 1. — С. 188-122.
3. **Гончарова В.А. и др.** Исследование вазоактивных веществ и гемодинамических сдвигов при изменении сосудистого русла легких и проходимости бронхов // *Анестезиология и реаниматология*, 1983. — № 3 — С. 40-43.
4. **Грызунов Ю.А. и др.** Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. — Москва: «Ириус», 1994.
5. **Давыдов Б.В. и др.** Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы // *Клин. лаб. диагн.: Тез. докл. 4-го Всесоюзного съезда специалистов по лабораторной диагностике*. — М., 1991. — С. 48-49.
6. **Ермохина Т.В. и др.** Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей при критической концентрации в крови азалаптана и финлепсина // *Токсикологический вестник*, 2004. — № 6. — С. 7-13.
7. **Ильяшенко К.К. и др.** Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. — М.: ИД МЕДРПАКТИКА, 2004. — 176 с.
8. **Каган В.Е. и др.** Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М., 1986. — 136 с.
9. **Калянова Н.А. и др.** Токсикохимическая оценка нарушений процессов ПОЛ и механизмов АОС при острых отравлениях психотропными препаратами // *Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия: Сб. трудов НИИ СП им. Н.В.Склифосовского*, 2002. — Т. 160. — С. 18-19.
10. **Коган Б.М. и др.** Чувствительный и быстрый метод одновременного определения ДОФА, норадреналина, серотонина и 5-ОУИК в одной пробе // *Лабор. дело*, 1979. — № 5. — С. 301-303.
11. **Лужников Е.А. и др.** Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
12. **Мамонов А.В.** Острые пневмонии как осложнение отравлений психотропными препаратами (клинико-иммунологические параллели: новые стороны патогенеза, возможности оптимизации прогноза, диагностики и лечения) // *Пульмонология*, 1989. — № 1. — С. 20-23.
13. **Меньщикова Е.Б. и др.** Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: «Слово», 2006. — 556 с.
14. **Нефедова В.Е.** Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния // *Гематология и трансфузиология*, 1993. — Т. 38. — № 4. — С. 37-41.
15. **Пирожков С.В. и др.** Молекулярные механизмы цитотоксичности наркотических лекарств // *Вопросы мед. химии*, 1991. — № 2. — С. 2-10.
16. **Ройтман Е.В.** Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (Лекция) // *Клин. лаб. диагностика*, 2001. — № 5. — С. 25-32.
17. *Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации / сост. Н.И.Габриелян.* — М., 1985. — 16 с.
18. **Шестаков В.А. и др.** Агрегация эритроцитов у больных тромбоэмболическими поражениями магистральных сосудов // *Кардиология*, 1974. — № 4. — С. 19-24.
19. **Ястребова Е.В. и др.** Влияние сочетанной ультрафиолетовой и лазерной гемотерапии на иммунный статус больных в соматогенной стадии острых отравлений психотропными препаратами // В кн.: 7-я конференция Московского общества гематологов. Тезисы доклада. — М., 1999. — С.157.
20. **Brigham K.L., Owen P.J.** Increased sheep lung vascular permeability caused by histamine // *Circ. Res.*, 1975. — V. 37. — № 5. — P. 647-657.
21. **Duggan D.E.** Spectrofluorometric determination of tocopherol // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959. — V. 84. — № 1. — P. 116-122.
22. **Joudal M. et al.** Surface markers on human T- and B-lymphocytes // *J. Exp. Med.*, 1972. — V. 136. — P. 207-215.
23. **Manchini G. et al.** Immuno-chemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochem.*, 1965. — V. 2. — № 3. — P. 235-254.
24. **Meyer J.M.** Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia // *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2001. — № 21 (4). — P. 369-374.
25. **Pietra G.G. et al.** Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog // *Circ. Res.*, 1971. — V. 26. — № 4. — P. 323-337.
26. **Shore P. et al.** A method for the fluorometric assay of histamine in tissues // *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959. — V. 127. — P. 132-136.

Материал поступил в редакцию 22.12.06.

K.K.Plyashenko, Ye.A.Luzhnikov, T.V.Yermokhina, M.B.Belova, B.V.Davydov, S.B.Matveyev, N.V.Fyodorova, M.A.Godkov, I.A.Burykina, Ye.Ye.Bitkova, F.A.Burdyga

ALTERATION OF LABORATORY INDICATORS AT POISONINGS BY AZALEPTINUM AND A MIXTURE OF PSYCHOTROPIC PREPARATIONS

N.V.Sklifosovsky Research Institute of the Emergency Medical Aid, Moscow

A comparative assessment of laboratory homeostasis indicators was conducted in 23 patients poisoned by azaleptinum and in 30 patients poisoned by mixtures comprising different combinations of psychotropic preparations. The following disturbances were identified in patients of both groups: leukocytosis, lymphopenia, high oxygen-dependent metabolism of neutrophils, disturbed cellular and humoral units immunity, disturbed hemorheology, hyperserotoninemia and histaminemia, prevalence of products of lipid peroxidation over components of the antioxidant system of blood.

УДК 615.262.3.099.036.11.092

М.В.Белова, К.К.Ильяшенко, Б.В.Давыдов, Ж.Ц.Нимаев, Т.П.Пинчук

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗ г. Москвы

Рассмотрены параметры системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у 70 больных с острыми отравлениями веществами прижигающего действия. Показано, что выраженность окислительного стресса у этих больных зависит от распространенности химического ожога на различные отделы желудочно-кишечного тракта, наличия гемолиза и ожога верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: окислительный стресс, острые отравления, вещества прижигающего действия, химический ожог.

Введение. Острые отравления веществами прижигающего действия (ПВ) являются одним из распространенных видов острых заболеваний химической этиологии и характеризуются тяжелым течением вследствие местного и резорбтивного действия токсикантов [9]. В клинике этих отравлений ведущее место занимают химические ожоги верхних отделов желудочно-кишечного тракта [3]. Изолированные химические ожоги пищевода у данного контингента больных встречаются более чем в 70% случаев, ожоги желудка диагностируются у 19–32% больных, а их сочетанное поражение отмечено в 33–49% наблюдений [12].

В патогенезе острых отравлений ПВ большое значение имеют массивный выброс продуктов деструкции тканей, нарушения гемодинамики, кислотно-основного состояния, других систем организма, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) крови [6, 9, 11]. Накопление первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ (гидроперекиси жирных кислот, кетоны, альдегиды, особенно МДА, основания Шиффа) приводят к необратимой инактивации фер-

ментов, структурной и функциональной перестройке клеточных мембран, изменению их проницаемости вплоть до разрыва и, соответственно, к гибели клеток [2, 8, 9, 10]. Однако работы по оценке особенностей окислительного стресса при этой патологии носят единичный характер.

Цель исследования: оценить выраженность окислительного стресса при острых отравлениях ПВ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 70 больных с острыми отравлениями ПВ в возрасте от 24 до 80 лет (24 женщины, 46 мужчин). Причиной отравления явился случайный или преднамеренный пероральный прием ПВ: в 41 случае – кислот, преимущественно уксусной (35 больных), в 24 случаях – щелочей, преимущественно нашатырного спирта (14 больных), и других веществ. Время, прошедшее с момента отравления до поступления в стационар, у всех больных не превышало 12 ч.

Степень ожогового поражения желудочно-кишечного тракта оценивали эндоскопически [3] при поступлении в стационар. По распространенности химического ожога все больные были поделены на группы. В I-ую группу вош-

ли 12 больных с изолированным поражением одного органа: пищевода или желудка 2–3 степени. II-ую группу составили 30 больных с сочетанным химическим ожогом пищевода и желудка 2–3 степени. III-я группа – 9 больных с ожогом пищевода и желудка 2–3 степени и кишечника 1–2-ой степени тяжести. Отдельно были рассмотрены 19 случаев сочетанного поражения разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с ожогом верхних дыхательных путей (ВДП). По полу, возрасту и экспозиции токсиканта больные всех групп были сопоставимы.

У лиц с отравлениями уксусной кислотой определяли концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови и моче по общепринятой методике.

Для изучения влияния гемолиза на проявления окислительного стресса больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по тяжести и распространенности химического ожога. У 20 больных (группа А) гемолиз не отмечали, а у 15 (группа Б) – обнаруживался свободный гемоглобин в концентрациях $14,92 \pm 3,46$ мг/мл в плазме крови и $26,31 \pm 7,34$ мг/мл в моче.

Для оценки окислительного стресса в сыворотке крови определяли показатели ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК) [7], малоновый диальдегид (МДА) [4] и АОС: α -токоферол (ТФ) [14], церулоплазмин (ЦП) [15]. Рассчитывали коэффициент окислительного стресса ($K_{\text{пол/аос}}$), отражающий дисбаланс системы ПОЛ-АОС [5]. Кровь отбирали при поступлении в стационар, а в случаях наличия гемолиза после удаления свободного гемоглобина из крови.

Полученные результаты обрабатывали статистически [1].

Результаты исследования и обсуждение. В табл. 1 представлены результаты исследования показателей ПОЛ-АОС у больных с различной распространенностью химического ожога.

Обращает на себя внимание, что по мере увеличения распространенности химического ожога в сыворотке крови возрастали уровни ДК от $2,46 \pm 0,59$ (I-я группа) до $3,06 \pm 0,87$ (III-я группа) при одновременном снижении содержания МДА в одноименных группах с $3,08 \pm 0,70$ мкмоль/л до $1,87 \pm 0,27$ мкмоль/л, соответственно.

Высокий уровень процессов пероксидации сопровождался снижением активности АОС. Наиболее четко эта тенденция проявлялась в группе III, в связи с чем коэффициент $K_{\text{пол/аос}}$ в этой группе был выше нормы в 6,3 раза и более чем в 2 раза превосходил его значения у лиц I и II-ой групп. Таким образом, полученные данные указывают на возрастание дисбаланса в системе ПОЛ-АОС по мере увеличения распространенности химического ожога, включая тонкий кишечник.

Учитывая, что острые отравления минеральными и органическими кислотами вследствие их резорбтивного действия часто сопровождаются развитием гемолиза, представляло интерес рассмотреть его влияние на выраженность окислительного стресса.

Результаты исследования, представленные в табл. 2, показывают, что уровень ДК у больных с гемолизом (группа Б) превышал в 7,2 раза норму и более чем в 2 раза ($p < 0,05$) этот показатель в группе А. Концентрации МДА были выше нормы в 1,8–2 раза и не имели достоверно значимых различий в наблюдаемых группах. У больных без гемолиза концентрации в крови ТФ и ЦП

Таблица 1

Показатели ПОЛ- АОС у больных с различной распространенностью химического ожога

Параметр	Норма	I группа (n = 10)		II группа (n = 30)		III группа (n = 7)	
		M±m	кратность отличия от нормы	M±m	кратность отличия от нормы	M±m	кратность отличия от нормы
ДК, ΔD_{233} /мг·мл	$0,62 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,59^*$	4,0	$2,37 \pm 0,47^*$	3,8	$3,06 \pm 0,87^*$	4,9
МДА, мкмоль/л	$1,24 \pm 0,07$	$3,08 \pm 0,70^*$	2,4	$2,10 \pm 0,22$	1,7	$1,87 \pm 0,27$	1,5
СО, $\Delta D_{233}/\Delta D_{218}$	$0,54 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,06^*$	0,7	$0,46 \pm 0,09$	0,9	$0,44 \pm 0,06$	0,8
ТФ, мкг/мл·мг	$3,24 \pm 0,15$	$8,93 \pm 2,25^*$	2,8	$5,31 \pm 0,93$	1,6	$6,17 \pm 1,78^*$	1,9
ЦП, мг/100 мл	$31,8 \pm 2,1$	$37,51 \pm 5,23$	1,2	$30,91 \pm 4,12$	0,97	$27,11 \pm 4,91$	0,85
К, усл. ед.	$1,12 \pm 0,10$	$3,24 \pm 0,93^{*3}$	2,9	$3,41 \pm 1,07^{*3}$	3,0	$7,07 \pm 2,86^{*1,2}$	6,3

Примечания: * – достоверность отличия от нормы; ¹ – достоверность отличия от I-ой группы, ² – достоверность отличия от II-ой группы, ³ – достоверность отличия от III-ей группы

Таблица 2

Влияние гемолиза в плазме крови на показатели ПОЛ-АОС у больных с одинаковой степенью химического ожога при острых отравлениях уксусной кислотой

Параметр	Норма M±m	Без гемолиза, n = 20		С гемолизом, n = 15		
		M±m	кратность от- личия от нормы	M±m	кратность от- личия от нормы	кратность отли- чия от группы без гемолиза
ДК, $\Delta D_{233}/\text{мг}\cdot\text{мл}$	0,62±0,03	2,09±0,48*	3,4	4,45±0,85* ¹	7,2	2,1
МДА, мкмоль/л	1,24±0,07	2,61±0,26*	2,1	2,26±0,30*	1,8	0,9
СО, $\Delta D_{233}/\Delta D_{218}$	0,54±0,02	0,38±0,03	0,7	0,54±0,08	1	1
ТФ, мкг/мл·мг	3,24±0,15	3,56±0,94	1,1	6,14±1,19*	1,9	1,7
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	34,40±7,33	1,1	25,78±3,78	0,8	0,75
К, усл. ед.	1,12±0,10	8,85±2,73*	7,9	12,16±4,04*	10,9	1,4

Примечания. Здесь и в табл. 3: * – достоверность отличия от нормы, $p < 0,05$, ¹ – достоверность отличия между значениями показателей групп, $p < 0,05$

достоверно значимо не отличались от нормы, в то время как у больных с гемолизом концентрация ТФ была почти в 2 раза выше нормы ($p < 0,05$). Уровень ЦП в группе Б обнаруживал тенденцию к снижению на 20% относительно нормы. Это могло происходить как за счет ингибирования его активности продуктами свободно-радикальных реакций [11, 13], так и вследствие уменьшения его синтеза на фоне усугубления нарушения гемодинамики печени под действием свободного гемоглобина [9]. В результате коэффициент окислительного стресса $K_{\text{пол/аос}}$ в группе Б превышал норму почти в 11 раз, а значение показателя в группе А – в 1,4 раза.

Отрицательное влияние гемолиза на процессы пероксидации обусловлено тем, что гемоглобин, ионы железа и особенно геминные соединения ускоряют разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Гемоглобиновый катализ является бесферментным и не

поддается ингибированию. Этот процесс в значительной мере способствует разрушению клеточных мембран, тем самым усугубляя тяжесть окислительного стресса [9].

Среди факторов, влияющих на развитие окислительного стресса, большое значение имеет гипоксия, возникающая вследствие расстройств внешнего дыхания, обусловленного ожогом ВДП у данного контингента больных [6]. В табл. 3 приведены данные о влиянии ожога ВДП на нарушения процессов ПОЛ-АОС у больных с химическими ожогами ЖКТ.

Присоединение ожога ВДП стимулировало нарастание в крови уровня ДК, который превышал норму в 7,4 раза и достоверно отличался в 1,8 раза от аналогичного показателя в группе без поражения ВДП. При этом уровни МДА в обеих группах были выше нормы в 1,8 раза и не различались между собой. Антиокислительный потенциал сыворотки крови при ожогах ВДП был ниже, чем в сравниваемой группе, это приводило к

Таблица 3

Влияние ожога ВДП на показатели окислительного стресса при острых отравлениях ПВ

Параметр	Норма M±m	Без поражения ВДП, n = 51		С поражением ВДП, n = 19		
		M±m	кратность от- личия от нормы	M±m	кратность от- личия от нормы	кратность отли- чия от группы без гемолиза
ДК, $\Delta D_{233}/\text{мг}\cdot\text{мл}$	0,62±0,03	2,52±0,33*	4,1	4,59±0,69* ¹	7,4	1,8
МДА, мкмоль/л	1,24±0,07	2,30±0,22*	1,8	2,22±0,20*	1,8	1
СО, $\Delta D_{233}/\Delta D_{218}$	0,54±0,02	0,48±0,05	0,9	0,55±0,05	1,0	1,2
ТФ, мкг/мл·мг	3,24±0,15	6,40±0,86*	2,0	5,25±0,65*	1,6	0,8
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	31,91±2,82	1,0	24,09±3,02	0,76	0,75
К, усл. ед.	1,12±0,1	4,09±0,85*	3,7	14,70±3,05* ¹	12,8	3,5

значительному росту коэффициента $K_{\text{пол/аос}}$, достигающему величины $14,70 \pm 3,05$, и превышающему в 3,5 раза аналогичный показатель в группе сравнения.

Из изложенного следует, что нарушения внешнего дыхания значительно усугубляют тяжесть окислительного стресса у больных с острыми отравлениями ПВ в связи с развивающейся артериальной гипоксемией, ухудшающей транспорт кислорода [9] и, наряду с рассмотренными выше факторами, создающей предпосылки для развития гипоксии, которая является одним из ведущих факторов формирования и усиления дисбаланса в системе ПОЛ-АОС [10].

Таким образом, тяжесть окислительного стресса у больных с острыми отравлениями ПВ зависит от распространенности химического ожога, наличия гемолиза и ожога верхних дыхательных путей.

Выводы. 1. Интенсивность окислительного стресса повышается по мере распространения химического ожога по верхним отделам ЖКТ, увеличиваясь более чем вдвое при включении в ожоговый процесс тонкого кишечника.

2. Развитие гемолиза способствует нарастанию дисбаланса с преобладанием продуктов перекисидации над компонентами АОС, что приводит к увеличению $K_{\text{пол/аос}}$ в 1,4 раза по сравнению с таковым при отсутствии гемолиза.

3. Сочетание химического ожога ЖКТ и ВДП у больных с острыми отравлениями ПВ сопровождается значительным ростом дисбаланса в системе ПОЛ-АОС, что выражается в 13-кратном превышении коэффициентом K нормальных значений.

Список литературы

1. Айвазян С.А. и др. Теория вероятностей и прикладная статистика. — М.: Юнити-Дана, 2001. — Т. 1. — 656 с.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. — М., 1989. — 367 с.
3. Волков С.В. и др. Химические ожоги пищевода и желудка (эндоскопическая диагностика и лазеротерапия). — М.: Медпрактика-М, 2005. — 120 с.
4. Гаврилов В.Б. и др. Анализ методов опреде-

ления продуктов перекисного определения липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*, 1987. — Т. 33. — № 1. — С. 118-122.

5. Давыдов Б.В. и др. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы // *Клин. лаб. диагностика: тез. докл. 4 Всесоюз. съезда специалистов по лабораторной диагностике*. — М., 1991. — С. 48-49.

6. Ильяшенко К.К. и др. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. — М.: Медпрактика-М, 2004. — 176 с.

7. Каган В.Е. и др. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М., 1986. — 136 с.

8. Лужников Е.А. и др. Нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при острых отравлениях психотропными препаратами // *Анестезиология и реаниматология*, 2002. — Т. 2. — С. 21-23

9. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: рук. для врачей — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.

10. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.

11. Молчанов А.В. и др. Динамика про- и антиоксидантной активности у больных с острыми отравлениями уксусной кислотой // *Оказание специализированной помощи при неотложных состояниях: Тез. докл.* — М., 1995. — С. 290-292

12. Пинчук Т.П. и др. Новое в эндоскопической классификации химических ожогов пищевода и желудка // *В сб.: Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений*. — Екатеринбург, 2005. — С. 228-237.

13. Шевченко О.П. и др. Церулоплазмин. — М.: Реахим, 2005. — 48 с.

14. Duggan D.E. Spectrofluorometric determination of tocopherols // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959. — V. 84. — № 1. — P. 116-122.

15. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // *J. Lab. Clin. Med.*, 1961. — V. 58. — № 1. — P.161-168.

Материал поступил в редакцию 22.12.06.

M.V.Belova, K.K.Ilyashenko, B.V.Davydov, Zh.Ts.Nimayev, T.P.Pinchuk

OXIDATIVE STRESS AT ACUTE POISONINGS BY CAUTERIZING SUBSTANCES

N.V. Sklifosovsky Research Institute of the Emergency Medical Aid, Moscow

Are examined parameters of lipide peroxidation and those of the protective antioxidative system in the blood of 70 patients suffering from acute poisonings by cauterizing substances. It was shown that expressiveness of the oxidative stress with such patients depends on the extent of spreading of chemical burns to different compartments of the gastrointestinal tract, the presence of hemolysis and burns of the upper respiratory tract.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (092 Кундиев)

ЮРИЙ ИЛЬИЧ КУНДИЕВ к 80-летию со дня рождения

2 октября 2007 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 55 лет трудовой деятельности директора Института медицины труда АМН Украины (до 1992 г. — Киевский научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний), Советника Президиума НАН Украины, Вице-президента АМН Украины, члена Постоянного Комитета экспертов ВОЗ по безопасному применению пестицидов, председателя Республиканской проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии» МЗ Украины, председателя Киевского городского и областного научных обществ гигиенистов и санитарных врачей, заслуженного деятеля науки Украины, академика НАН и АМН Украины, члена-корреспондента РАМН, профессора **Юрия Ильича Кундиева**.

Ю.И.Кундиев родился в селе Трояны Добровеличковского района Кировоградской области. В 1951 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Киевского медицинского института им. акад. А.А.Богомольца. После окончания аспирантуры по специальности «Физиология труда» в Киевском НИИ гигиены труда и профзаболеваний Ю.И.Кундиев навсегда связал свою судьбу с этим институтом. В 1955 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию и включился в разработку проблемы токсикологии и гигиены применения пестицидов, возглавив лабораторию индивидуальных защитных приспособлений. В 1963 г. Ю.И.Кундиев был утвержден в должности заместителя директора института по научной работе, а с 1964 г. — возглавил институт. В 1967 г. им защищена докторская диссертация «Гигиеническое значение проблемы всасывания фосфорорганических пестицидов через кожу». В 1969 г. ему присвоено звание профессора по специальности «Гигиена и профзаболевания», в 1977 г. — звание «Заслуженный деятель науки УССР». В 1974 г. он избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1979 г. — академиком АН УССР.

Ю.И.Кундиев — ученый-гигиенист с широкой мировой известностью. Направления его научных исследований охватывают наиболее актуальные проблемы, основными среди которых являются: гигиена и физиология труда в сельском хозяйстве, токсикология пестицидов и их



безопасное использование, комбинированное действие факторов производственной среды, эпидемиология профессиональных и общих заболеваний, изучение профессионального риска здоровью, гигиенические проблемы ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Приоритетное значение имеют работы Ю.И.Кундиева по изучению механизмов всасывания химических веществ (пестицидов) через кожу, разработке принципов и методов оценки кожно-резорбтивного действия ядов, совершенствованию мер профилактики отравлений. Эти работы обобщены в монографии «Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений».

Ю.И.Кундиевым опубликовано более 500 научных работ, среди которых 28 монографий, руководств и учебников. Созданное им совместно с академиком Л.И.Медведем руководство «Гигиена труда в сельскохозяйственном производстве» в 1982 г. было удостоено премии АМН СССР им. Ф.Ф.Эрисмана.

За создание учебника «Общая гигиена», изданного издательством «Вища школа» в 1996 г., и за цикл работ «Важкі метали як небезпечні для людини забруднювачі доквілля України: медико-екологічні дослідження, обґрунтування та досвід впровадження профілактичних заходів», в 2002 г. Ю.И.Кундиев был удостоен Государственных премий в области науки и техники Украины.

Под руководством и при консультации юбиляра подготовлено и успешно защищено более 48 докторских и кандидатских диссертаций. Многие его ученики возглавляют институты, лаборатории, заведуют кафедрами.

Ю.И.Кундиев — член Постоянного Комитета экспертов ВОЗ по безопасному применению пестицидов, Национальный корреспондент ЮНЕП Кемикалс, член бюро Европейского форума по биоэтике.

С 1990 г. по 1995 г. Ю.И.Кундиев — академик-секретарь Отделения проблем медицины Национальной Академии наук Украины. В настоящее время он является советником Президиума НАН Украины и Вице-президентом АМН Украины, Председателем Комиссии по биоэтике при Кабинете министров Украины.

Его вклад в развитие гигиенической науки высоко оценен в ряде стран мира. Ю.И.Кундиев избран Почетным членом Чехословацкого медицинского общества им. Яна Е.Пуркинью, Общества медицины труда Польши, Общества гигиены и охраны труда Германии. В 1983 г. награжден Почетным золотым знаком общества немецко-советской дружбы, а в 1986 г. — Почетной грамотой Союза советских обществ дружбы и культурных связей с зарубежными странами.

Ю.И.Кундиев проводит большую научно-организационную и общественную работу по планированию и координации научных исследований как Председатель Проблемной комиссии МОЗ и АМН Украины «Гигиена труда и профзаболевания», является Заместителем Председателя Научного совета при Президиуме АМН Украины по теоретической и профилактической медицине, членом Ученого совета МЗ Украины, Председателем Специализированного совета Д 26554.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.02.01 «Гигиена». На протяжении многих лет он успешно работал в составе Главной редакции УРЭ, был соредактором раздела «Гигиена» БМЭ. Он — член редколлегии «Журнала Академии наук Украины», редактор межведомственного ежегодного сборника «Гигиена труда», член редакционных советов ряда зарубежных журналов. С 1975 г. регулярно избирался членом бюро, вице-президентом Международной ассоциации сельской медицины, является президен-

том Общества «Украина — США», руководителем ряда Украинско-американских программ с Колумбийским и Иллинойским университетами США, первым заместителем председателя Правления Научного общества гигиенистов.

За многолетнюю плодотворную научную и общественную деятельность, работу по подготовке высококвалифицированных научных кадров Ю.И.Кундиев награжден орденами Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, «За заслуги» 3-ей степени, медалями, Почетной грамотой Кабинета министров Украины; ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Украины».

Возглавляемый Ю.И.Кундиевым Институт медицины труда АМН Украины является в настоящее время одним из ведущих научных гигиенических учреждений Украины, сотрудничающим центром ВОЗ по гигиене труда в сельском хозяйстве.

В сложных условиях переходного периода Институт эффективно реализует свой высокий научный потенциал, продолжает развивать традиции Украинской школы гигиенистов.

Поздравляем дорогого юбиляра со знаменательной датой и желаем долгих лет жизни, доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов

Редакционная коллегия журнала «Токсикологический вестник»

ПОЗДРАВЛЯЕМ

29 ноября 2007 г. исполнилось 85 лет со дня рождения члена редколлегии журнала «Токсикологический вестник», советника при дирекции ГУ «НИИ медицины труда» РАМН, доктора медицинских наук, профессора, чл.-корреспондента РАМН **Санюцкого Игоря Владимировича**.

Труды проф. И.В.Санюцкого и его научной школы по токсикометрии промышленных веществ, исследованию отдаленных последствий интоксикации, обеспечению космической техники и разработке теоретических основ противохимической защиты, широко известны в нашей стране и за рубежом.

19 декабря 2007 г. исполнилось 80 лет со дня рождения директора ГУ «НИИ медицины труда» РАМН, главного редактора журнала «Медицина труда и промышленная экология», заведующего кафедрой медицины труда медико-

профилактического факультета последипломного профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАМН, профессора **Измерова Николая Федотовича**.

Исследования Н.Ф.Измерова, посвященные охране окружающей и производственной среды, изучению здоровья человека в процессе трудовой деятельности и влиянию условий труда на организм человека в целях сохранения и укрепления здоровья и работоспособности, продлению жизни и лечения как профессиональных, так и производственно обусловленных заболеваний хорошо известны в нашей стране и за ее пределами.

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов, редакционная коллегия журнала «Токсикологический вестник» сердечно поздравляют юбиляров и желают им удачи, радости, здоровья и творческого долголетия.

Минздравсоцразвития России



Российский регистр потенциально опасных
химических и биологических веществ
Роспотребнадзора

БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

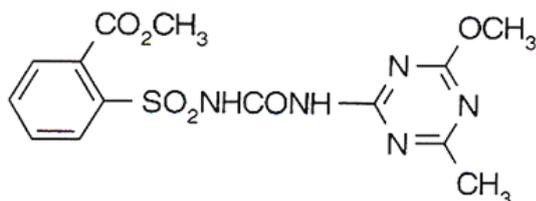
НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9:661.52

К.Б.Лохин

ФГУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора,
Мытищи, Московская обл.

МЕТСУЛЬФУРОН-МЕТИЛ



CAS № 74223-64-6. $C_{14}H_{15}N_5O_6S$. М.м. 381,4.
Метсульфурон-метил представляет собой бесцветный кристаллический порошок со слабым эфирным запахом, плохо растворимый в воде, относится к производным сульфонилмочевины.

Препараты на основе метсульфурон-метила применяются в сельском хозяйстве в качестве гербицидов для борьбы с одно- и двудольными однолетними сорняками на посевах зерновых колосовых культур. Механизм гербицидного действия основан на ингибировании фермента ацетолактатсинтазы в растениях, что сопровождается ингибированием первой фазы биосинтеза аминокислот с последующим замедлением роста и деления клеток.

В острых опытах установлено, что DL_{50} метсульфурон-метила при пероральном поступлении для белых крыс самцов > 10 г/кг. Симптомы интоксикации острого отравления характеризовались общим угнетением, адинамией, в первые три дня животные плохо поедали корм.

При изучении кумулятивных свойств группе опытных животных (беспородные белые крысы-самцы) в течение 2-х месяцев ежедневно 5 раз в неделю вводили метсульфурон-метил в дозе $1/10 DL_{50}$ (1 г/кг). Группу контрольных животных содержали на стандартном рационе без введения препарата. Во время эксперимента изучали: способность ЦНС к суммации подпороговых импульсов, поведенческие реакции животных, из-

менение биохимических и гематологических показателей.

При введении метсульфурон-метила выявлены статистически достоверные отличия в массе тела с 5 по 8 неделю между опытной и контрольной группами.

Определение суммационно-порогового показателя выявило статистически значимое увеличение через 1 месяц, однако к концу эксперимента наблюдали прямо противоположные изменения данного показателя. Поведенческие реакции: через 2 недели и через 2 месяца от начала исследования отмечали статистически достоверное повышение числа умываний (эмоциональная реакция). Состав периферической крови: через 5 недель от начала исследования отмечали снижение уровня гемоглобина, а в конце эксперимента – статистически достоверное снижение числа эритроцитов.

Определение биохимических показателей в сыворотке крови крыс выявило статистически достоверное изменение уровня общего белка и содержания альбуминов, а также холестерина через 5 недель воздействия.

К концу подострого эксперимента при внутрижелудочном введении $1/10 DL_{50}$ метсульфурон-метила погибло три крысы из 20, бывших в опытной группе.

Установлено, что метсульфурон-метил является веществом со слабо выраженным кумулятивным эффектом по гибели животных – $C_{cum} > 5$.

Отсутствие в динамике наблюдения выраженных прогрессирующих изменений регистрируемых показателей свидетельствует о том, что для изучаемого вещества не характерна функциональная кумуляция.

Проведен хронический 12-ти месячный эксперимент на беспородных белых крысах с ежедневным (5 раз в неделю) пероральным введением метсульфурон-метила в дозах 500, 30, 3, 0,3 мг/кг.

Анализ полученных результатов показал, что метсульфурон-метил при длительном перораль-

ном введении в организм животным оказывает политропное действие, вызывая при этом изменение функций нервной системы, которое проявлялось нарушением безусловно-рефлекторных норм поведения (снижение двигательной активности, норкового рефлекса, ориентировочной реакции), синтетической функции печени (изменение активности ферментов), дозозависимое снижение сульфгидрильных групп. При микроскопическом исследовании внутренних органов у животных в максимальных дозах обнаружены изменения в печени и легких.

Доза 0,3 мг/кг не вызывала существенных изменений в организме подопытных животных по всем изученным показателям (гематологическим, биохимическим физиологическим, патоморфологическим). Величина 0,3 мг/кг может быть принята как недействующая доза в проведенном токсикологическом эксперименте.

Доза 3 мг/кг является пороговой, так как выявленные отдельные изменения некоторых изученных показателей были спорадическими, носили разнонаправленный характер; патоморфологических изменений внутренних органов не обнаружено.

Как показали наши исследования и данные литературы, метсульфурон-метил не вызывает отдаленных эффектов. Следовательно, лимитирующим признаком вредности является общетоксическое действие.

На основании токсикологической оценки метсульфурон-метила обоснована допустимая суточная доза для человека, равная 0,003 мг/кг исходя из лимитирующей недействующей дозы 0,3 мг/кг, установленной в хроническом эксперименте на крысах, и коэффициента запаса 100.

Материал поступил в редакцию 29.10.07.

УДК 547.213

Л.А.Тепикина¹, Н.Г.Иванов², А.Г.Мальшева¹,
М.В.Бидевкина², О.В.Бударина¹, А.А.Сафиулин¹,
З.В.Шипулина¹, Е.В.Голобородько²

¹ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им.А.Н.Сысина РАМН

²Российский государственный медицинский университет, Москва

2-Хлорпропен (β-хлорпропилен, изопронил хлористый)

$\text{CH}_3\text{CCl} = \text{CH}_2$. CAS № 557-98-2. М.м. 76,52. Бесцветная жидкость с неприятным запахом. $T_{\text{кип}}$. 23°C. $T_{\text{пл}}$. – 137,4°C. Плотность 0,9183 г/см³. В воде не растворим, растворяется в этаноле. Агрегатное состояние в воздухе – пары.

Хлорпропены широко используются в органическом синтезе, химико-фармацевтической промышленности, производстве пестицидов.

Хлорпропены поражают нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную системы, паренхиматозные органы (печень, почки, селезенку). Обладают выраженным кожно-раздражающим и раздражающим действием на слизистые оболочки глаз. Кумулятивные свойства выражены слабо [1–3].

При однократном ингаляционном воздействии (4 ч, крысы самки популяции Вистар) 2-хлорпропена (2-ХП) порог острого действия (Lim_{ac}) по интегральным показателям находится на уровне $21,6 \pm 2,4$ мг/м³ (по изменению СПП и поведенческих реакций крыс).

Порог раздражающего действия (Lim_{ir}) для крыс установлен на уровне 9,6 мг/м³ по изменению частоты дыхания, концентрация 2,62 мг/м³ была подпороговой по этому виду эффекта.

С целью оценки раздражающего эффекта 2-ХП для человека были проведены исследования с вдыханием его паров в течение 1 мин 10-ю волонтерами в возрасте 24–62 года, не имеющими заболеваний верхних дыхательных путей. Были испытаны следующие концентрации: 5,4, 4,1, 2,3 и 0,66 мг/м³.

При вдыхании 2-ХП волонтеры отмечали возникновение неприятных ощущений в носу и полости рта, сухость слизистой оболочки носа и легкое покалывание. Выраженность указанных симптомов зависела от величины воздействующей концентрации. Указанные явления сохранялись в течение 5–20 мин после окончания экспозиции. Все волонтеры ощущали запах 2-ХП во всех испытанных концентрациях.

Зависимость «lg концентрации /С/ – эффект /Р/ (% положительных ответов) описывается формулой: $\text{Lg } C = 0,01 P - 0,296$, где: $n = 4$; $r = 0,99$; $\text{tr} = 10,6$.

Порог раздражающего действия (EC_{50}) для человека равен 1,6 мг/м³.

Изучение в эксперименте зависимости вероятности обнаружения запаха 2-ХП от его концентраций проводили как по общепринятой методике в соответствии с [5], так и при использовании динамического ольфактометра фирмы «Экома» ТО-8 (Германия) с разбавлением заданной концентрации с шагом от 2 до 4000 раз и случайной подачей 2-ХП для «понюшки».

В исследованиях принимали участие 15–20 человек – волонтеров в возрасте от 18 до 60 лет. В эксперименте испытано 9 различных концентраций 2-ХП (от 13,65 до 0,075 мг/м³).

Зависимость «lg концентрации – вероятность ощущения запаха (процент положительных ответов)» аппроксимируется прямой, что позво-

лило отнести изучаемое вещество в отношении опасности развития ольфакторных реакций по углу наклона этой прямой к 4 классу; вероятностный порог ощущения запаха 2-ХП, соответствующий 16% его обнаружения (EC_{16}), был равен 0,16 мг/м³; коэффициент запаса 1,5; значение максимальной разовой ПДК исследуемого вещества с учетом соответствующего коэффициента запаса – 0,1 мг/м³. Следует отметить, что отдельные волонтеры даже на уровне порога запаха ощущали раздражающий эффект 2-ХП, поэтому данное соединение можно отнести к избирательно действующим веществам по раздражающему эффекту.

Среднесуточная ПДК 2-ХП по резорбтивно-му действию, рассчитанная на основе установленного порога острого действия, рекомендуется на уровне 0,03 мг/м³. В соответствии с классификацией Л.А.Тепикиной [6] 2-ХП по опасности раздражающего действия относится ко 2 классу опасности, поскольку соотношение порога раздражающего действия к порогу запаха равно 10, а порог раздражающего действия для человека больше 1.

Разработан хромато-масс-спектрометрический метод определения 2-ХП в атмосферном воздухе в диапазоне концентраций 0,035–0,35 мг/м³. Метод апробирован при проведении экспери-

ментальных исследований по изучению раздражающего, ольфакторного и резорбтивного действия 2-ХП.

Список литературы

1. *Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. Справочник / Под ред. В.А.Филова, Л.А.Тиунова. – СПб.: Химия, 1994. – С. 466-473.*

2. *Цветкова А.Н. Обоснование ПДК хлористого аллила в атмосферном воздухе // НИЭЧиГОС им. А.Н.Сысина РАМН, 1985. – Архив секции «Гигиена атмосферного воздуха». – 15 с. (рукопись).*

3. *Saret base. База токсикометрических параметров. ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А.Н.Сысина РАМН.*

4. *Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М.: МЗ СССР, 1980, № 2196-80.*

5. *Временные методические указания по обоснованию ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М.: МЗ СССР, 1989, № 4681-88.*

6. *Тепикина Л.А. Научно-методические основы оценки токсичности и опасности веществ, загрязняющих атмосферный воздух / Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2007. – 40 с.*

Материал поступил в редакцию 24. 10. 07.

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Акопов В.И. *Судебная медицина: Практик. пособие для юристов и врачей. – 5-е изд., перераб., доп. – М.: Дашков и Ко, 2007. – 447 с. 1500 экз.*

Докучаева Г.Н. *Биологически активные добавки. – М.: НЦ ЭНАС, 2007. 3000 экз.*

Другов Ю.С., Родин А.А. *Анализ загрязненной почвы и опасных отходов: Практик. руководство. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 424 с. – (Методы в химии). 1000 экз.*

Ижко Ю.А., Колесник Ю.А. *Современное состояние биосферы и экологическая политика. – СПб.: Питер, 2007. – 188 с. 1000 экз.*

Могильный М.П. *Пищевые и биологически активные вещества в питании. – М.: ДеЛи принт, 2007. – 239 с. 2000 экз.*

Судебная медицина: Учебник для вузов / Под ред. Ю.И.Пиголкина. – 2-е изд., перераб., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 448 с. 2000 экз.

1000 советов от газеты «Комсомольская правда». – М.: АСТ ПРЕСС, 2007. – 271 с. 10000 экз. Первая помощь в экстренных ситуациях.

Химико-аналитическое определение наркотических и допинговых средств: Учеб. пособие / Б.А.Руденко и др. – М.: Нарконет, 2007. – 367 с. 1500 экз.

Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Юргель Н.В. *Справочник синонимов лекарственных средств. – 10-е изд., перераб., доп. – М.: ФАРМЕДИНФО, 2007. – 508 с. 50000 экз.*

Энциклопедический справочник. Современные лекарства / Авт.-сост. К.Люпис. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 1022 с. 10000 экз.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). WR 07: Workshop report on testing strategies to establish the safety of nanomaterials. Brussels, Belgium, 2006. <http://www.ecetoc.org>

World Health Organization. WHO/IPCS project on the harmonization of approaches to the assessment of risk from exposure to chemicals: IPCS framework for analyzing the relevance of a non-cancer mode of action for humans, 2007. http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/non_cancer/en/index/html

World Health Organization. WHO/IPCS project on the harmonization of approaches to the assessment of risk from exposure to chemicals: Guidance on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment, 2007. http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/exposure_assessment/en/index/html

World Health Organization. WHO/IPCS project on the harmonization of approaches to the assessment of risk from exposure to chemicals: Report on WHO/IPCS international workshop on skin sensitization in chemical risk assessment, 2007. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/sensitization/en/index.html>

World Health Organization. WHO/IPCS project on the harmonization of approaches to the assessment of

risk from exposure to chemicals. IPCS harmonization of methods for the prediction and quantification of human carcinogenic/mutagenic hazard, and for indicating the probable mechanism of action of carcinogens (updated in 2007). <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/mutagenicity/en/index.html>

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

ИНФОРМАЦИЯ

О КОНТРОЛЕ ЗА ПРОДУКЦИЕЙ, ПОЛУЧЕННОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ И СОДЕРЖАЩЕЙ НАНОМАТЕРИАЛЫ

Практическое использование нанотехнологий, являющихся технологиями целенаправленного получения и использования частиц материалов нанометрового размера — до 100 нм в одном измерении с заданными структурой и свойствами, представляется перспективным и планируется во многих отраслях хозяйственной деятельности — промышленности, сельском хозяйстве, медицине и др.

Наряду с тем, что использование нанотехнологий бесспорно является одним из самых перспективных направлений науки и техники, немаловажным является и изучение вопросов потенциальной опасности использования наноматериалов и нанотехнологий, а также разработка критериев их безопасности для здоровья человека.

В ряде стран Европейского Союза и США уже начаты работы по разработке нормативной и методической базы, направленной на оценку безопасности производства и использования продуктов нанотехнологий.

Интенсивное внедрение нанотехнологий в разных отраслях хозяйственной деятельности неизбежно ставит и проблему воздействия наноматериалов на среду обитания человека.

Проблема нанотехнологий и связанных с ними опасностей для здоровья человека обстоятельно рассмотрена на заседании Коллегии Роспотребнадзора. Коллегия отметила, что важнейшим объектом внимания при оценке риска для здоровья, связанного с наноматериалами, является использование нанотехнологий при производстве электронной техники, строительных материалов, пищевых продуктов, парфюмерно-косметической продукции, как при непосредственном их использовании или употреблении, так и при воздействии поступления наночастиц и наноматериалов в окружающую среду в процессе их производства.

В мире к настоящему времени уже накоплен определенный экспериментальный материал по

характеристике наноматериалов, методам оценки ингаляционной и пероральной нагрузки, методам токсикологического тестирования и по оценке риска.

Наиболее изученными, при этом, являются неблагоприятные эффекты ингаляционного поступления наноматериалов в организм человека (воспалительное поражение легочной ткани, вероятно обусловленное прооксидантным и генотоксическим действием наноматериалов). Широко обсуждаются вероятные системные эффекты при данном пути поступления наноматериалов (поражение сердечно-сосудистой системы, печени, почек).

Вместе с тем, возможные биологические эффекты поступления наноматериалов в организм через желудочно-кишечный тракт изучены пока недостаточно, однако имеются данные, свидетельствующие о том, что различные вещества и материалы при переводе их в форму наночастиц могут значительно изменять свои физико-химические свойства, что может отразиться на их физиологических эффектах в процессе всасывания в пищеварительном тракте и усвоении в организме.

О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы, говорится в Постановлении Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко от 23.07.2007 г., № 54.

С целью усиления госсанэпиднадзора указанным Постановлением юридическим лицам и индивидуальным предпринимателям, производящим и импортирующим продукцию, полученную с использованием нанотехнологии и/или содержащую наноматериалы, рекомендовано указывать в информации для потребителей сведения об использовании при изготовлении продукции нанотехнологии или наноматериалов; при предоставлении документов для проведе-

ния санитарно-эпидемиологической экспертизы продукции представлять сведения об использовании нанотехнологии или наноматериалов с подтверждением безопасности их использования для человека.

Постановлением предусмотрено:

1. Создание рабочей группы из специалистов ГУ НИИ питания РАМН (совместно с МГУ им. М.В.Ломоносова), ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН, ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, ГУ НИИ-ЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, ФГУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора, ФГУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «ВЕКТОР» Роспотребнадзора, ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора по подготовке Концепции надзора за производством, использующим нанотехнологии и оборотом продукции, содержащей наноматериалы.

2. Организация работы по объективному, взвешенному информированию населения по вопросам использования нанотехнологий и наноматериалов.

3. Руководителям управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации и главным врачам ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах Российской Федерации при выявлении в ходе осуществления государственного санитарно-эпидемиологического надзора и проведения санитарно-эпидемиологической экспертизы продукции или технической документации использования нанотехнологий или наноматериалов направлять соответствующую информацию в Роспотребнадзор.

4. Просить Российскую академию медицинских наук заслушать вопрос об актуальных направлениях научных исследований по оценке безопасности нанотехнологий и наноматериалов для здоровья человека на отделении медико-профилактической медицины с последующим рассмотрением его на Президиуме РАМН.

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в ноябре-декабре 2007 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока государственной регистрации
1	1-Этенилпирролидин-2-он C_6H_9NO	88-12-0	1-Винилтетрагидропиррол-2-он, N-винил-4-бутанлактam, 1-винил-2-пирролидон, N-винил-γ-аминомасляной кислоты лактам, N-винилбутиролактam, N-винил-α-пирролидон, N-винил-2-пирролидон	77.99.27.15.У. 3416.4.05 ВТ 000803	21.12.2007
2	N,N'-Диметил-N,N,N',N'-тетра-[ω-гидроксиполи(окси-1,2-этандиил)]гексаметилендиаминийдихлорид $C_{200}H_{406}Cl_2N_2$		Аминоэтоксилат четвертичный, гексаметилендиамин четвертичный этоксилированный, Lutensit K-HD 96	77.99.2.15.У. 6949.12.04 ВТ 001487	21.12.2007
3	Додецилбензолсульфоновая кислота (смесь изомеров) $C_{18}H_{30}O_3S$	27176-87-0	Додецилфенилсульфоновая кислота (смесь изомеров), додецилбензолсульфоновая кислота (смесь изомеров); входит в состав Safe-Surf O, WO58, WO35, Chemical Wash Concentrate D122A	77.99.27.15.У. 992.2.05 ВТ 002139	12.11.2007
4	[29H,31H-Фталоцианинтетрасульфонат (6-) N ²⁹ ,N ³⁰ ,N ³¹ ,N ³²]цинкат-(4-) тетранатрия $C_{32}H_{12}N_8Na_4O_{12}S_4Zn$	27836-01-7	Фталоцианин сульфонат цинка	77.99.2.15.У. 6947.12.04 ВТ 002147	21.11.2007

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
5	Полимер Z-бут-2-ендиовой кислоты с проп-2-еновой кислотой $[[C_4H_4O_4]_m[C_3H_4O_2]_n]_x$	29132-58-5	Сополимер цис-бутендиовой кислоты с акриловой кислотой, сополимер малеиновой и акриловой кислот, Алкосперс 175 (Alcosperse 175)	77.99.2.15.У. 6946.12.04 ВТ 002155	04.12.2007
6	Алкил C_{12-18} -диметилгидроксиэтан-аминийхлорид $C_{16-22}H_{36-48}ClNO$	85736-63-6	Алкил C_{12-18} -диметилгидроксиэтиламмоний хлорид; входит в состав НОЕ S 3996	77.99.2.15.У. 6948.12.04 ВТ 002156	04.12.2007
7	4-О-β-D-Галактопиранозил-D-глюкоза моногидрат $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	64044-51-5	D-Лактоза моногидрат, LACTOSE Ph.Eur.: Tablettose 70/80/100, SorboLac 400, PrismaLac 40, CapsuLac 60, SpheroLac 100, GranuLac 70/140/200/230, Sachelac 80, InhaLac 70/120/230, FlowLac 100	77.99.33.15.У. 5828.11.04 ВТ 002675	02.11.2007
8	2,2,3,4,4,4-Гексафторбутан-1-ол $C_4H_4F_6O$	382-31-0	2,2,3,4,4,4-Гексафторбутиловый спирт, 2,2,3,4,4,4-гексафтор-1-бутанол	77.99.27.15.У. 7129.12.04 ВТ 002677	15.11.2007
9	N,N-Бис[2-бис(карбоксиметил)аминоэтил]глицин калиевая соль; (диэтилентринитрило)пентауксусной кислоты калиевая соль; входит в состав продуктов Kla-Kure, Kla-Gard	152007-82-4	N,N-Бис[2-бис(карбоксиметил)аминоэтил]глицин калиевая соль; (диэтилентринитрило)пентауксусной кислоты калиевая соль; входит в состав продуктов Kla-Kure, Kla-Gard	77.99.27.15.У. 991.2.05 ВТ 002678	17.11.2007
10	Жирные кислоты C_{8-18} и ненасыщенные C_{16-18} натриевые соли	85408-69-1	Жирные кислоты C_{8-18} и ненасыщенные C_{16-18} натриевые соли; мыльная стружка	77.99.2.15.У. 6945.12.04 ВТ 002679	18.11.2007
11	1,1,2,2-Тетрабромэтан $C_2H_2Br_4$	79-27-6	Тетрабромид ацетилена; тетрабромацетилен; тетрабромэтан; симметричный тетрабромэтан; 1,1,2,2,-тетрабромэтан	77.99.27.15.У. 7064.12.04 ВТ 002680	22.11.2007
12	(Т-4)-(Бензолметанамин)трифторбор $C_7H_9BF_3N$	696-99-1	(β-4)-(Бензолметанамин)трифторбор; бензолметанамин соединение с трифторбором (1:1); бензиламин соединение с трифторбором (1:1); отвердитель марки УП-605/3 (UP 605/3) для эпоксидных смол	77.99.26.15.У. 335.1.05 ВТ 002681	30.11.2007
13	1,2-Этандиилбис(окси-2,1-этандиил)ди(2-метилпроп-2-еноат) $C_{14}H_{22}O_6$	109-16-0	Диметакриловый эфир триэтиленгликоля; три(этиленгликоль)диметакрилат; трис(оксиэтилен)-α, ω-диметакрилат; олигоэфиракрилат TGM-3; POLY-ESTER TGM-3	77.99.27.15.У. 376.1.05 ВТ 002682	02.12.2007
14	Пирит FeS_2	1309-36-0	Серный колчедан; железный колчедан; пирит; SULFEX	77.99.27.15.У. 328.1.05 АТ 002684	23.12.2007
15	Нонилфенол (смесь изомеров) $C_{15}H_{24}O$	25154-52-3	Монононилфенол; н-нонилфенол; нонилфенол (смесь изомеров); STABILIZATOR 1	77.99.27.15.У. 326.1.05 ВТ 002685	24.12.2007

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

ИНФОРМАЦИЯ

3–5 декабря 2007 г. в Хельсинки (Финляндия) проводится Европейская конференция по нанотехнологиям в медицине труда. На конференции обсуждаются общие проблемы безопасности использования наночастиц и нанотехнологий, главным образом в медицине труда, и обеспечение безопасности их применения в будущем. Конференция проводится Финским институтом медицины труда совместно с Финским Агентством по технологиям и инновациям и Техническим ис-

следовательским центром Финляндии при поддержке Национального института по охране труда Италии и Национального института по безопасности труда и охране здоровья США.

С программой конференции и условиями участия в ней можно ознакомиться на сайте <http://www.ttl.fi/euroanosh>. Дополнительную информацию можно также получить по электронному адресу секретариата конференции (Финский институт медицины труда): euronanosh@ttl.fi

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 78*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	1,1'-[1,3-Фениленбис-(метилен)]бис[3-метил-1Н-пиррол-2,5-дион] $C_{18}H_{16}N_2O_4$	119462-56-5	1,3-Бис(цитраконимидометил) бензол; вулканизирующая добавка Perkalink 900	77.99.26.8.У. 7099.8.07 ВТ 002924	29.08.07	временно до 19.06.10
2	диАлюминий оксид силикат Al_2O_3Si	12141-46-7	Алюминиевая соль кремниевой кислоты; алюминий силикат; продукт LITEFIL*D124 Extender	77.99.26.8.У. 8245.10.07 АТ 002942	09.10.07	постоянно
3	α -[Бис(1-метилпропил)-фенил]- ω -гидроксиполи-(окси-1,2-этандиол) $C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$	53964-94-6	Этоксированный бис(вторбутил)фенол; входит в состав продуктов Matrix Acidizing Diverting Agent J237A, Chemical Wash Concentrate D122A	77.99.26.8.У. 8329.10.07 ВТ 002953	11.10.07	временно до 13.09.10
4	1-Бром-3-хлор-5,5-диметилгидантоин $C_5H_6BrClN_2O_2$	32718-18-6	1-Бром-3-хлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион; VCDMH; VIM MC 4940	77.99.26.8.У. 7808.9.07 ВТ 002941	20.09.07	временно до 27.08.10
5	2-Гидроксипропаноат натрия циркония $C_3H_6Na_xO_3Zr_x$	15529-67-6	α -Гидроксипропановой кислоты натриевая циркониевая соль; лактат натрия циркония; входит в состав продукта LT Crosslinker J513	77.99.26.8.У. 8327.10.07 ВТ 002954	11.10.07	временно до 13.09.10
6	N-(1,3-Диметилбутил)-N'-фенил-1,4-бензолдиамин $C_{18}H_{24}N_2$	793-24-8	N-(1,3-Диметилбутил)-N'-фенил-n-фенилендиамин; защитное вещество (стабилизатор) 6 PPD; 6 PPD; Santoflex 6 PPD	77.99.26.8.У. 7098.8.07 ВТ 002934	29.08.07	временно до 22.06.10
7	N,N-Дициклогексил-2-бензтиазолсульфенамид $C_{19}H_{26}N_2S_2$	4979-32-2	Бензтиазолил-2-дициклогексилсульфенамид; сульфенамид ДЦ; Вулкацит DZ; ускоритель вулканизации Santocure DCBS 9GRS	77.99.26.8.У. 7231.9.07 ВТ 002929	03.09.07	временно до 21.06.10
8	N-(3-Карбокси-1-оксо-3-сульфопропил)-N-октадецил-аспаргиновой кислоты тетранатриевая соль $C_{26}H_{43}Na_4NO_{10}S$	38916-42-6	N-(3-Карбокси-1-оксо-3-сульфопропил)-N-октадецил-DL-аспаргиновой кислоты тетранатриевая соль; N-1,2-(дикарбоксиитил)-N-октадецил-сульфосукцинамат тетранатрия; входит в состав продукта ДРИЛ-КЛИН II (DRIL-KLEEN II)	77.99.26.8.У. 8247.10.07 ВТ 002944	09.10.07	временно до 05.09.10

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
9	Магний динитрат MgN_2O_6	10377-60-3	Магний азотнокислый; магниевая соль азотной кислоты; магний нитрат (1:2); магний нитрат; входит в состав продукта M275	77.99.26.8.У. 8328.10.07 АТ 002945	09.10.07	временно до 05.09.10
10	2 - М е т и л - (2 Н) - изотиазол-3-он C_4H_5NOS	2682-20-4	2-Метил-4-изотиазолин-3-он; 2-метил-3(2Н)-изотиазолон; входит в состав продукта Kathon 886 [CAS 55965-84-9], входящего в состав продукта M275	77.99.26.8.У. 8326.10.07 ВТ 002951	11.10.07	временно до 12.09.10
11	2-Метил-5-хлор-(2Н)- изотиазол-3-он C_4H_4ClNOS	26172-55-4	5-Хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он; 5-хлор-2-метил-3(2Н)-изотиазолон; входит в состав продукта Kathon 886 [CAS 55965-84-9], входящего в состав продукта M275	77.99.26.8.У. 8330.10.07 ВТ 002952	11.10.07	временно до 12.09.10
12	диНеодим триоксид Nd_2O_3	1313-97-9	Неодим (III) оксид; неодим сесквиоксид; неодим оксид	77.99.26.8.У. 8275.10.07 АТ 002956	10.10.07	временно до 19.09.10
13	Парафиновое минеральное масло	74869-22-0	Смазка Neste N-Par 40; Neste N-Par 20,40; продукт OSM-1	77.99.26.8.У. 7227.9.07 ВТ 002932	03.09.07	постоянно
14	Поли(1,2-дигидро-2,2,4- триметилхинолин) $[C_{12}H_{15}N]_n$	26780-96-1	Полимер 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина; консервант TMQ; Flectol TMQ	77.99.26.8.У. 7230.9.07 ВТ 002930	03.09.07	временно до 22.06.10
15	Полиалкил C_{10-14} -бензол		Полиалкилбензол	77.99.27.8.У. 6209.8.07 ВТ 002937	01.08.07	временно до 09.07.10
16	Полибутади-1,3-ен $[C_4H_6]_n$	9003-17-2	Гомополимер 1,3-бутадиена; каучук бутадиеновый BR В Buna CIS 132	77.99.26.8.У. 7225.9.07 ВТ 002925	03.09.07	постоянно
17	Полимер 2-метилпроп-1- ена с 2-метилбутади-1,3- еном хлорированный $[[C_4H_8]_m[C_5H_8]_n]_y \cdot xCl$	68081-82-3	Сополимер изобутилена с изопреном хлорированный; каучук хлорбутиловый СНР-KUMIT	77.99.26.8.У. 7229.9.07 ВТ 002926	03.09.07	постоянно
18	Полимер 4,4'-(1-метил- этилиден)бис[фенола] с дифенилкарбонатом $[[C_{15}H_{16}O_2]_m[C_{13}H_{10}O_3]_n]_x$	25929-04-8	Полимер бисфенола А с дифениловым эфиром угольной кислоты; поли(оксикарбонилокси-1,4-фениленизопропилиден-1,4-фенилен; поли(бисфенол А) карбонат; поликарбонат	77.99.11.8.У. 6567.8.07 ВТ 002936	15.08.07	временно до 09.07.10
19	Политерпены	68917-67-9	Полимер живичного, экстракционного или сухоперегонного скипидара; политерпены	77.99.27.8.У. 6211.8.07 ВТ 002935	01.08.07	временно до 04.07.10
20	Смазочное масло (неф- тяное) C_{24-50} очищенное гидрированное	101316-72-7	Парафиновое масло обработанное растворителем гидрированное; трансмиссионное масло Neste 680 EP, 46 EP, 68 EP, 100 EP, 150 EP, 220 EP, 320 EP, 460 EP; Neste Vaihteisto 680	77.99.26.8.У. 7228.9.07 ВТ 002931	03.09.07	постоянно

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
21	Сорбитан монооктадеcanoат $C_{24}H_{46}O_6$	1338-41-6	Сорбитан моностеарат; ангидросорбитол стеарат; сорбитан стеарат; Спан (Span) 55, 60; входит в состав продукта Antifoam Agent D175	77.99.26.8.У. 8331.10.07 ВТ 002943	09.10.07	временно до 05.09.10
22	Сплав диалюминий триоксида, дижелезо триоксида, железо оксида, кальций оксида, кремний диоксида, магний оксида, титан диоксида или цирконий диоксида	66402-68-4	Сплав алюмосиликата с оксидами железа, кальция, магния, титана или циркония; керамические материалы и изделия (химические); Low-Density ISP S105; Light-Weight Ceramic Proppant S138	77.99.26.8.У. 8325.10.07 АТ 002955	11.10.07	постоянно
23	4,4,15,15-Тетраэтокси-3,16-диокса-8,9,10,11-тетрагидро-4,15-дисиалооктадекан $C_{18}H_{42}O_6S_4Si_2$	40372-72-3	Бис[γ-(триэтоксисилил)пропил]тетрасульфид; Organosilane S4; входит в состав связующего вещества «Органосилан Luvomaxx Rsi-B»	77.99.26.8.У. 7100.8.07 ВТ 002927	30.08.07	постоянно
24	Трифенилсиланол $C_{18}H_{16}OSi$	791-31-1	Гидрокситрифенилсилан; трифенилсиланол	77.99.26.12.У. 7805.9.07 ВТ 002938	20.09.07	временно до 18.07.10
25	Церезин	8001-75-0	Парафин восковой нефтяной; церезин; Sasolwax 0299; Церезин тип 0299(=S-60); Парафин TerHell 0299	77.99.26.8.У. 7226.9.07 ВТ 002933	03.09.07	постоянно
26	Циклогексилламин хромат (2:1) $C_{12}H_{28}CrN_2O_4$	15594-20-4	Аминоциклогексан хромат (2:1); гексагидроанилин хромат (2:1); ингибитор атмосферной коррозии ХЦА	77.99.26.12.У. 7806.9.07 ВТ 002923	20.09.07	временно до 05.06.10
27	2-(Циклогексилтио)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион $C_{14}H_{15}NO_2S$	17796-82-6	N-(Циклогексилтио)фталимид; N-циклогексилсульфенилфталимид; замедлитель PVI-100; SANTOGARD PVI-100	77.99.26.8.У. 7101.8.07 ВТ 002928	30.08.07	постоянно
28	2-Этилгексановая кислота $C_8H_{16}O_2$	149-57-5	Бутилэтилуксусная кислота; этилкапроновая кислота; 2-бутилбутановая кислота; α-этилгексановая кислота; 3-гептанкарбоновая кислота	77.99.26.8.У. 7809.9.07 ВТ 002946	20.09.07	временно до 07.09.10



Планируемые международные мероприятия на 2008 г. *

<p>10–14 марта Женева, Швейцария</p>	<p>4-ое заседание Комитета по рассмотрению химических веществ Роттердамской конвенции о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле. 4th meeting of the Chemical Review Committee of the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade.</p> <p>Для справок: www.pic.int</p>
<p>16–20 марта Сиэтл, Вашингтон, США</p>	<p>47-ое ежегодное заседание Общества токсикологов США. 47th Annual Meeting of SOT USA.</p> <p>Для справок: www.toxicology.org</p>
<p>6–9 апреля Гилфорд, Суррей, Англия</p>	<p>Весенний конгресс Британского токсикологического общества. Spring Congress of the British Toxicology Society.</p> <p>Для справок: www.thebts.org</p>
<p>7–10 апреля, Херрогит, Англия</p>	<p>Ежегодное заседание Британского общества по эндокринологии. Annual meeting of the Society for Endocrinology, BES meeting 2008.</p> <p>Для справок: www.harrogateinternationalcentre.co.uk/hic-65, www.endocrinology.org</p>
<p>10–13 мая, Днепропетровск, Украина</p>	<p>Семинар «Противодействие химическому и биологическому терроризму». Workshop «Counteraction to chemical and biological terrorism».</p> <p>Для справок: Pivovarov Alexander, Dr. Sc., Prof., Ukrainian State University of Chemical Engineering. E-mail: apivo@ua.fm Dishovsky Christophor, PhD., D.Sc., Prof. Military Medical Academy, Sofia. E-mail: chirstophord@yahoo.com</p>
<p>15–19 сентября, Дакар, Сенегал</p>	<p>VI сессия Межправительственного форума по химической безопасности. VI Session of the Intergovernmental Forum on Chemical Safety.</p> <p>Для справок: www.who.int/ifcs</p>
<p>5–8 октября, Остров Родос, Греция</p>	<p>45-ый конгресс Европейских токсикологических обществ. 45th Congress of the European Societies of Toxicology.</p> <p>Для справок: www.eurotox2008.org</p>
<p>20–24 октября, Рим, Италия</p>	<p>4-ое заседание Конференции сторон Роттердамской конвенции о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле. 4th meeting of the Conference of the Parties of the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade.</p> <p>Для справок: www.pic.int</p>

* – в дальнейшем могут быть внесены добавления и изменения

**ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» В 2007 г.**

Статьи

Алимов Н.И., Рембовский В.Р., Кречетов С.П., Попович В.И., Герашенко В.М. Меж- и внутривидовые различия в сроках гибели при отравлении веществами с неодинаковым вкладом интенсификации перекисного окисления липидов в механизм токсического действия..... 4 (2)*

Белова М.В., Ильяшенко К.К., Давыдов Б.В., Нимаев Ж.Ц., Пинчук Т.П. Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия..... 6 (33)

Белова М.В., Ильяшенко К.К., Давыдов Б.В., Петров С.И., Батурова И.В., Нимаев Ж.Ц., Лужников Е.А. Особенности окислительного стресса в остром периоде химической болезни 2 (12)

Белозерова Е.А., Потатуркина-Нестерова Н.И., Климов Е.С. Влияние хронического поступления солей меди, цинка и свинца на микрoэкологический баланс толстой кишки в условиях эксперимента 4 (26)

Биткина А.В., Малькова Л.А., Биткин И.А. Обоснование ПДК этилтретичнобутилового эфира в воздухе рабочей зоны 3 (29)

Бондаренко Л.Б., Сапрыкина Н.А., Коваленко В.Н. Пул свободных аминокислот сердца крыс в норме и при введении пиперазина 6 (24)

Бубенкова Е.В. Сравнительная оценка токсичности некоторых производных анилина 4 (30)

Глушкова А.В., Радилев А.С., Рембовский В.Р. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему 6 (4)

Губина О.А. Биологические эффекты кадмия при хроническом поступлении в организм крыс с питьевой водой..... 4 (23)

Домшляк М.Г., Макарова-Землянская Е.Н., Осипов А.Н., Елаков А.Н., Воробьева Н.Ю. Адаптивный ответ организма на воздействие сульфата никеля..... 3 (21)

Доркина Е.Г., Гаврилин М.В., Терехов А.Ю., Саджая Л.Е., Огурцов Ю.А., Сергеева Е.О. Изучение некоторых токсических свойств микрокристаллической целлюлозы при длительном применении..... 4 (34)

Евсеев А.К., Лужников Е.А., Гольдин М.М., Гольдфарб Ю.С., Колдаев А.А., Волков А.Г., Курилкин Ю.А., Царькова Т.Г. Электросинтез и биологические свойства детоксицирующих окисляющих растворов в виде персульфатов 2 (34)

Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г. Содержание ртути в биосубстратах населения Иркутской области 3 (11)

Забродский П.Ф., Германчук В.Г., Мандыч В.Г., Иванов Д.Ю. Сочетанное действие хлорированных углеводоро-

дов в условиях высокой температуры воздуха на систему иммунитета и перекисное окисление липидов..... 1 (14)

Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Мандыч В.Г., Серов В.В., Балашов С.В., Кадушкин А.М. Особенности нарушения функции Th1- и Th2-лимфоцитов при остром отравлении различными токсичными веществами. 6 (16)

Иванов М.Б., Куценко С.А., Головкин А.И., Башарин В.А., Иванов И.М. Модификация эффектов конвульсантов на фоне необратимой блокады ГАМК-рецепторов норборнаном 3 (7)

Иванов С.Д., Собуцкий М.П., Кованько Е.Г., Лютинский С.И. Возрастные и половые различия в генотоксических и гепатотоксических реакциях у крыс после низких доз радиационно-ртутных воздействий 4 (13)

Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Ермохина Т.В., Белова М.В., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б., Федорова Н.В., Годков М.А., Бурыкина И.А., Биткова Е.Е., Бурдыга Ф.А. Нарушения лабораторных показателей при отравлениях азалапептином и смесью психотропных препаратов 6 (29)

Кацнельсон Б.А., Макеев О.Г., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И., Денисенко С.А., Слышкина Т.В., Макаренко Н.П., Буханцев В.А., Измайлов И.Х., Куликов Е.С. Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксикантов..... 3 (15)

Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярёва Т.Д., Киреева Е.П., Хрущева Н.А., Бейкин Я.Б., Фадеева М.М., Постникова Т.В., Журавлёва Н.С., Макаренко Н.П., Солобоева Ю.И., Минигалиева И.А., Сутункова М.П. Коррекция некоторых показателей почечной функции у детей, подвергающихся экологически обусловленной экспозиции к свинцу и кадмию, в результате применения комплекса противотоксических биопротекторов 6 (11)

Корягина Н.Л., Савельева Е.И., Гончаров Н.В., Хлебникова Н.С., Радилев А.С. Применение метода газовой хроматографии с ионизационно-пламенным и масс-селективным детектированием для определения содержания фторацетата натрия в воде и биомедицинских пробах 1 (29)

Котеленец А.И., Войтович А.М., Наджарян Л.А., Афонин В.Ю., Деменкова Т.В., Дудчик Н.В., Сорока Л.И., Дружинина Е.С., Федорова Т.А., Ткачев С.В. Токсикологическая оценка воды, обработанной диоксидом хлора 6 (19)

Курляндский Б.А. О нанотехнологии и связанных с нею токсикологических проблемах 6 (2)

Курляндский Б.А. Химическая безопасность России в свете задач Госсанэпиднадзора 6 (8)

Курляндский Б.А., Виноградова А.А. Новая европейская система регулирования химических веществ REACH 5 (33)

* Первая цифра – номер журнала, вторая – номер страницы

Ливанов Г.А., Батоцыренова Х.В., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Фармакологическая коррекция токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия 2 (24)

Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Гемосорбция в лечении острых отравлений 2 (2)

Лужников Е.А., Петров С.И., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б., Белова М.В., Федорова Н.В., Ельков А.Н., Остапенко Ю.Н., Зайковский В.В., Батунова И.В. Особенности детоксикационной терапии при острых отравлениях этанолом с учетом преморбидного фактора 2 (16)

Масленников А.А. Разработка модели мужского бесплодия химического генеза 4 (9)

Маткевич В.А. Сравнительная оценка эффективности методов энтеральной детоксикации организма на примере острого перорального отравления amitриптилином 2 (29)

Назарова Е.А. Влияние сублетальной концентрации кадмия на ультраструктуру лейкоцитов головной и туловищной почек годовиков карпа (*Cyprinus carpio L.*)... 1 (7)

Об итогах конкурса Всероссийской общественной организации токсикологов на лучшую научно-исследовательскую работу по токсикологии, проводимого среди молодых ученых 1 (2)

Папченкова Г.А. Исследование хронической токсичности гербицида Раундап в ряду поколений *Daphnia magna* 5 (14)

Пономаренко А.М., Степанова Н.Ю., Латыпова В.З., Перевозников М.А. Особенности распределения ртути в тканях и органах рыб в модельном эксперименте ... 1 (22)

Пшеничников Р.А., Никитина Н.М., Демина М.В., Масленникова И.Л. Разработка и использование микробиологического метода для выявления, количественной суммарной оценки токсикантов табачного дыма 5 (23)

Саратовских Е.А., Бокова А.И. Влияние гербицидов на популяцию почвообитающих коллембол 5 (17)

Секунда А.А. Активность кардиоспецифичных ферментов и ранние морфологические изменения при воздействии различных концентраций металлов, поступающих с питьевой водой контрастного минерального состава 1 (3)

Соседова Л.М., Лемешевская Е.П., Павлова Н.И., Бенеманский В.В., Хомуев Г.Д., Ильина В.В., Якимова Н.Л. Сравнительная оценка токсичности и опасности антисептиков (масло каменноугольное и «ЖТК»), применяемых для пропитки шпал 5 (28)

Сычева Л.П., Шереметьева С.М., Кривцова Е.К., Журков В.С., Головач Е.Н., Полякова Е.Е., Сеницына О.О. Оценка цитогенетической активности метиленового голубого и продуктов его фотодеструкции в полиорганном микрорядном тесте на крысах 1 (18)

Сычева Л.П., Шереметьева С.М., Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Журков В.С., Головач Е.Н., Полякова Е.Е., Сеницына О.О. Анализ цитогенетической активности про-

флавина ацетата и продуктов его фотодеструкции в полиорганном микрорядном тесте на крысах 3 (26)

Тулупов П.Е., Тулупов А.П. Неселективные биотесты – новый инструмент определения токсичных свойств индивидуальных соединений и их воздействия на особи живых организмов 5 (10)

Филатов Б.Н., Британов Н.Г., Клаучек В.В. Медико-санитарные проблемы уничтожения химического оружия 3 (2)

Фролова Н.А. Биологическое действие кадмия при хроническом воздействии в антенатальный и постнатальный периоды развития крыс 1 (11)

Храпов Р.Ю. Оценка неспецифической цитотоксичности мочи как современная методика диагностики ранних нарушений здоровья детского населения 3 (32)

Цимбал Ф.А., Цимбал М.В., Субботина С.Н., Гончаров Н.В., Глашкина Л.М. Исследование порога чувствительности метода пупиллометрии при интоксикации фосфорорганическими соединениями 1 (26)

Шейна Н.И., Фесенко М.А. Методические подходы к использованию тучноклеточной популяции при гигиеническом нормировании вредных факторов окружающей среды 5 (2)

Шуткова С.А., Насибуллин Р.С. Квантовохимическое моделирование взаимодействия полихлорированных дибензофуранов с фосфолипидами клеточных мембран 5 (7)

Яковлева М.Н., Перминова Е.В. Генотоксические эффекты соединений никеля и возможности модификации никель-индуцированного мутагенеза в клетках человека 4 (19)

Юбилейные даты

Ирина Владимировна Березовская
(к 70-летию со дня рождения) 1 (36)

Юрий Ильич Кундиев
(к 80-летию со дня рождения) 6 (37)

Юрий Иванович Мусийчук
(к 70-летию со дня рождения) 5 (41)

Тамара Константиновна Никитенко
(к 70-летию со дня рождения) 4 (39)

Геннадий Иванович Рожнов
(к 70-летию со дня рождения) 1 (37)

Некролог

Заева Галина Николаевна
(09.09.1929 – 11.02.2007) 2 (43)

Куценко Сергей Алексеевич
(22.04.1948 – 25.12.2006) 1 (38)

Съезды, конференции, совещания

4 (38), 5 (40)

Рецензии

3 (33)

Поздравляем

6 (33)

БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ

Бидевкина М.В., Голубева М.И., Орлова Т.М., Иванов Н.Г., Рожнов Г.И., Жолдакова З.И., Бобринева И.А., Федорова Э.А., Липочкина О.В., Крымова Л.И., Тульская Е.А. 5-(Фенилметокси)-1Н-индол-3-этанамин моногидрохлорид (5-бензилокситриптамина гидрохлорид)..... 3 (36)
 Голубева М.И., Бидевкина М.В., Орлова Т.М., Иванов Н.Г., Бобринева И.А., Федорова Э.А., Рожнов Г.И., Липочкина О.В., Сеницина О.О., Тульская Е.А., Крымова Л.И. 5-(Фенилметокси)-1Н-индол-3-этанамин (5-бензилокситриптамин) 2 (46)
 Голубева М.И., Орлова Т.М., Бидевкина М.В., Иванов Н.Г., Рожнов Г.И., Жолдакова З.И., Бобринева И.А., Федорова Э.А., Лиманцев А.В., Липочкина О.В., Крымова Л.И., Тульская Е.А. 3-(2-аминоэтил)-1Н-индол-5-ол гександиоат (1:1) /5-окситриптамина адипинат, серотонина адипинат/ 4 (43)
 Глушкова А.В., Шкаева И.Е. 2,2-Дихлор-1,1,1-трифторэтан (фреон 123) 4 (43)
 Егорова Н.А. Оксам 1 (43)
 Иванов Н.Г., Бидевкина М.В., Гугля Е.Б., Ткачева Т.А. 1-Метокси-2-пропанол ацетат (пропиленгликоль метил эфир ацетат, метоксипропилацетат, МПА) ... 2 (44)
 Иванов Н.Г., Поздняков В.С., Бидевкина М.В., Шеина Н.И., Скрябина Э.Г. [1S-[1- α (R*), 3- α , 7- β , 8- β (2S*, 4S*), 8 α - β]-1,2,3,7,8,8 α -Гексагидро-3,7-диметил-8-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1-нафталенил 2-метилбутаноат (ловастатин, мевакор) 1 (42)
 Лохин К.Б. Метсульфурон-метил 6 (39)
 Остроумов С.А. Фтортитанат калия (воздействие на фильтрацию воды мидиями *Mytilus galloprovincialis*) 3 (39)
 Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Синтетическое моющее средство «Аист-Универсал»: воздействие на *Fontinalis antipyretica Hedw.* 1 (40)

Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Синтетическое моющее средство «Аист-Универсал»: воздействие на прорастание семян и удлинение проростков гречихи *Fagopyrum esculentum* 5 (42)
 Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А. Осадок отстойников водопроводных очистных сооружений (ВОС) 1 (43)
 Симилейская Б.С. Электроизоляционный лак ПАК ... 1 (41)
 Тепикина Л.А., Иванов Н.Г., Малышева А.Г., Бидевкина М.В., Бударина О.В., Сафиулин А.А., Шипулина З.В., Голобородько Е.В. 2-Хлорпропен (β -хлорпропилен, изопропенил хлористый) 6 (40)
 Шеина Н.И., Скрябина Э.Г., Буданова Е.В., Колесникова В.В. Микроорганизм *Bacillus licheniformis 103* 2 (45)
 Шеина Н.И., Скрябина Э.Г., Буданова Е.В., Колесникова В.В., Голобородько Е.В. Микроорганизм *Penicillium canescens PIPh33* 3 (37)

Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам

1 (44), 2 (48), 3 (41), 4 (47), 5 (43), 6 (41)

Нормативно-методические документы

Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды 3 (42)
 Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в атмосферном воздухе населенных мест 4 (48)
 ПДК микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны 3 (43)
 ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны 5 (44)

Планируемые международные мероприятия

3 (51), 6 (48)

Информация

1 (45), 2 (51), 3 (48), 4 (51), 5 (47), 6 (43)

Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию

1 (47), 2 (55), 3 (51), 4 (53), 5 (49), 6 (45)

Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2007 г. 6 (49)

Российская научная конференция
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
ТОКСИКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

май 2008 г., С.-Петербург

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

На конференции предполагается обсудить проблемы, касающиеся характеристики химических и радиационных факторов, механизмов развития и основных проявлений различных форм токсического и лучевого процессов, вопросов диагностики, профилактики и терапии химических и радиационных поражений, организации специальных санитарно-гигиенических и медицинских мероприятий в очагах химических и радиационных поражений, подходов к управлению радиационным и токсикологическим риском, а также вопросов подготовки врачей по токсикологии и радиобиологии.

К конференции планируется издание сборника тезисов докладов, для публикации которых до 1 февраля 2008 г. в адрес оргкомитета (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, кафедра военной токсикологии и медицинской защиты) необходимо представить 1 экз. печатного варианта тезисов, а также дискету с текстом в формате Word. Тезисы должны занимать не более одного стандартного листа формата А4 при полях 2,5 см со всех сторон через 1 интервал при 12-м размере шрифта Times New Roman без абзацных отступов с выравниванием текста по краям. Название тезисов печатается заглавными буквами с выделением; ниже строчными буквами с выделением печатаются инициалы и фамилии авторов, фамилию докладчика следует выделить подчеркиванием; ниже строчными буквами печатаются полное название учреждения и через запятую город; в конце тезисов следует привести адреса для переписки. Печатный вариант тезисов должен быть подписан всеми авторами и завизирован руководителем учреждения для направления в печать.

Экспертное заключение на право публикации в открытой печати, удостоверенное руководителем учреждения и гербовой печатью, обязательно.

Редколлегия сборника тезисов оставляет за собой право не печатать работы, которые не соответствуют заявленной тематике и не отвечают перечисленным требованиям.

В ходе конференции будут развернуты тематические стенды и экспозиции по наиболее актуальным проблемам токсикологии и радиологии. Оргкомитет будет рад приветствовать всех специалистов вне зависимости от отрасли науки, ученых степеней и званий, кого интересуют достижения фундаментальной и прикладной токсикологии и радиобиологии.

По вопросам издания сборника и организации экспозиции следует обращаться к ответственному секретарю оргкомитета Носову Андрею Викторовичу, тел. (812) 292-34-82 или к Мельничуко Валерию Павловичу, тел. (812) 292-32-48.