



# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК Toxicological Review

## 2'2009

научно-практический журнал

Издаётся с июля 1993 г.

Выходит 1 раз в 2 месяца

### СОДЕРЖАНИЕ

Ильяшенко К.К., Лузников Е.А., Белова М.В., Ермохина Г.В., Лисовик Ж.А., Карева М.В., Ельков А.Н., Зимина Л.Н., Барина М.В. Особенности острых отравлений клозапином .....	2
Кузнецова Е.А., Жуков В.Е., Колодий Т.И. Экспериментальное обоснование аварийных пределов воздействия Vx в воздухе рабочей зоны .....	6
Хлгатын Д.С., Нерсесова Л.С., Газарянц М.Г., Мкртчян З.С., Меликсетян Г.О., Погосян Л.Г., Костандян С.Р., Акопян Ж.И. Влияние хлоропрена и его производных на ферментные системы рабочих, занятых в производстве синтетического каучука .....	9
Айвазян В.А., Хлгатын Д.С., Аракелова Э.А., Манукян Л.А., Цаканова Г.В., Бадалян Р.В. Угнетение активности комплемента в сыворотке крови работников, занятых в производстве хлоропренового каучука .....	14
Зайцев В.Г., Меклеева Б.В., Островский О.В. Диэтилдитиокарбамат натрия, проникающий ингибитор супероксиддисмутазы, усиливает чувствительность инфузорий <i>Paramecium caudatum</i> к индуцированному окислительному стрессу .....	18
Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. О патогенетической роли недостаточности антирадикальной защиты клеток в нарушениях реологических свойств крови при экспериментальной чумной интоксикации .....	21
Исеев А.Р., Абдуллаева Н.М., Батырмурзаева А.А., Бекшоков К.С. Исследование гематологических показателей и кислотной резистентности эритроцитов рыб при хроническом воздействии тяжелых металлов .....	24
Томилина И.И., Михайлова Л.В., Рыбина Г.Е., Акатьева Т.Г. Влияние загрязненных нефтепродуктами донных отложений на планктонных и бентосных ракообразных .....	28
Соломонова Е.А., Остроумов С.А. Воздействие додецилсульфата натрия на биомассу макрофитов <i>Najas guadelupensis</i> L. ....	32
Петрова Т.Е., Филонов В.П., Юркевич Е.С., Половинкин Л.В., Соболев Ю.А., Ткачев С.В. Обоснование ориентировочных безопасных уровней воздействия дигликольизофталаата в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны .....	35
Рецензии .....	40
<b>Юбилейные даты</b>	
<i>Андрей Станиславович Радилев</i> .....	42
<b>БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</b>	
Монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР) по оценке канцерогенного риска для человека (том 91) .....	43
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ .....	44
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам .....	47
<b>Новые гигиенические нормативы</b> .....	47
Перечень химических и биологических веществ, для которых в марте-апреле 2009 г. закончился срок действия государственной регистрации .....	50

### CONTENTS

Pyashenko K.K., Luzhnikov Ye.A., Belova M.V., Yermokhina T.V., Lisovik Zh.A., Kareva M.V., Yelkov A.N., Zimina L.N., Barinova M.V. Features of acute poisonings by Klozapin .....	2
Kuznetsova Ye.A., Zhukov V.Ye., Kolodiy T.I. Experimental substantiation of Vx emergency exposure limits in occupational air .....	6
Khlgatyan D.S., Nersesova L.S., Gazaryants M.G., Mkrtchyan Z.S., Meliksetyan G.O., Pogosyan L.G., Kostandyan S.R., Akopyan Zh.I. Impact of chloroprene and its derivatives on fermental systems in workers engaged in the production of synthetic rubber .....	9
Aivazyan V.A., Khlgatyan D.S., Arakelova E.A., Manukyan L.A., Tsakanova G.V., Badalyan R.V. Depression of the complement activity in blood serum of workers engaged in the chloroprene rubber production .....	14
Zaitsev V.G., Mekleyeva B.V., Ostrovskiy O.V. Sodium diethyldithiocarbamate, a penetrating inhibitor of superoxide dismutase, enhances sensibility of infusoria <i>Paramecium caudatum</i> to the induced oxidative stress .....	18
Afanasyeva G.A., Chesnokova N.P. About pathogenic part of antiradical cell protection deficiency in mechanisms of blood rheology disturbances at experimental plague intoxication .....	21
Isuyev A.R., Abdullayeva N.M., Bатырмурзаева А.А., Bekshokov K.S. Study of hematological indicators and acidic resistance of erythrocytes in fish at chronic exposure to heavy metals .....	24
Tomilina I.I., Mikhaylova L.V., Rybina G.Ye., Aakatyeva T.G. Impact of ground sediments polluted by petroleum products on plankton and benthonic crustaceans .....	28
Solomonova Ye.A., Ostroumov S.A. Exposure of macrophytes biomass <i>Najas Guadelupensis</i> L. to sodium dodecylsulfate .....	32
Petrova T.Ye., Filonov V.P., Yurkevich Ye.S., Polovinkin L.V., Sobol Yu.A., Tkachev S.V. Substantiation of tentative safe exposure levels (TSELs) of diglycol exposure to isophosphthalate in atmospheric and occupational air .....	35
Reviews .....	40
<b>Anniversaries</b>	
<i>Андрей Станиславович Радилев</i> .....	42
<b>BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES</b>	
Monographs IARC on the evaluation of the carcinogenic risk to humans (vol. 91) .....	43
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances .....	47
New publications on toxicology and related disciplines .....	48
<b>New hygienic standards</b> .....	47
List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in March-April 2009 .....	50

УДК 615.111.11.014.46:546.3

К.К.Ильяшенко, Е.А.Лужников, М.В.Белова, Г.В.Ермохина, Ж.А.Лисовик, М.В.Карева,  
А.Н.Ельков, Л.Н.Зими́на, М.В.Баринова

## ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОЗАПИНОМ

*ГУЗМ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента  
здравоохранения г. Москвы*

Обследовано 378 больных, из них 220 – с отравлением только клозапином, 80 – при его сочетании с другими психотропными препаратами и 78 пациентов – в комбинации с этанолом. Установлены пороговые, критические и смертельные концентрации клозапина. Изучены особенности метаболизма клозапина и других психотропных препаратов при сочетанных с ним отравлениях. Выявлены особенности клинического течения каждого из видов отравлений, и в зависимости от этого предложены методы их лечения.

**Ключевые слова:** клозапин, острые сочетанные и комбинированные отравления, клиника, лечение.

**Введение.** В структуре острых химических болезней более 60% составляют острые отравления психотропными препаратами с летальностью, достигающей 10% [7]. Среди них в последние годы увеличился рост острых отравлений клозапином (Кл) [6], которые в ряду криминальных отравлений в сочетании с алкоголем в Москве составляют 99,7% [9]. Более 2/3 пациентов с целью суицида употребляют Кл в сочетании с другими лекарствами психотропного действия.

Кл относится к трициклическим препаратам дибензодиазепинового ряда. Быстро всасывается при пероральном и внутримышечном путях введения. Метаболизм Кл происходит, главным образом, в печени в процессе деметилирования, окисления ароматического кольца и конъюгации [13], в результате чего образуются активные (дезметилклозапин, клозапин-N-оксид) и не активные (глюкуроны, гидроксиды и метилтиопроизводные) метаболиты. Кл проникает через гематоэнцефалический барьер, однако, накапливается в мозге в значительно меньших количествах, чем в печени, легких, почках [10, 15]. Для него характерна энтерогепатическая циркуляция. Период элиминации Кл ( $T_{1/2}$ ) по данным разных авторов [10, 12, 13, 17] составляет от 10–105 ч, а выведение носит волнообразный характер, его связь с белками достигает 90–95%. абсолютная биодоступность – 50–60%.

**Цель настоящего исследования** изучить особенности клинического течения и лечения острых отравлений клозапином при его моноотравлениях, сочетании с другими психотропными препаратами и комбинации с этанолом.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 378 больных, из них 220 (58,2%) – с отравлением только Кл, 80 человек (21,1%) – при его

сочетании с другими психотропными препаратами и 78 пациентов (20,7%) – в комбинации с этанолом (криминальные отравления).

Наиболее многочисленную группу составили пациенты в возрасте от 20 до 40 лет, среди них преобладали мужчины. Более 60% больных анамнестически принимали Кл с целью лечения эндогенного заболевания, за исключением лиц с криминальными отравлениями.

При криминальных отравлениях время от предполагаемого приема токсиканта до госпитализации больных составило 1,5–3 ч, в остальных случаях от 4,3 ч до 12,5 ч.

Качественную скрининг-диагностику психотропных препаратов проводили методом тонкослойной хроматографии. Качественное и количественное определение психотропных препаратов и их метаболитов в моче и сыворотке крови осуществляли с помощью автоматического анализатора REMEDI HS, BioRAD (США). Количественное определение этих веществ и этанола в биосредах больных проводили методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на приборе Кристалл 5000.1 (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Хроматомасс-спектрометрию (ХМС) на приборе Shimadzu GCMS-QP 5050 использовали для подтверждающих исследований и обнаружения некоторых метаболитов [11].

Морфологические исследования органов и тканей проводили у 15 пациентов, умерших в стационаре от острых моно- и сочетанных отравлений Кл и в 22 случаях смерти, наступившей на догоспитальном этапе от криминальных отравлений.

Химико-токсикологические исследования показали, что при сочетанных отравлениях Кл наиболее часто употребляют с производными

бензодиазепинового ряда (БЗ) (81,3%) и карбамазепином (КБ) – 18,7%.

**Результаты и обсуждение.** С целью объективизации тяжести экзотоксикоза у больных с моноотравлениями была проведена токсикометрическая оценка клинических данных [3], которая показала, что содержание Кл в крови больных в первые часы заболевания  $0,12 \pm 0,06$  мкг/мл, соответствует его пороговым концентрациям. При этом появляются первые специфические симптомы отравления, свидетельствующие о нарушении функции ЦНС: вялость, сонливость, адинамия в сочетании с умеренной тахикардией от 86 до 94 ударов в мин.

Критические концентрации Кл в крови составили  $1,01 \pm 0,2$  мкг/мл. Особенностью этих отравлений является развитие нейролептического синдрома (НЛС), регистрируемого при концентрации токсиканта в крови  $0,94 \pm 0,18$  мкг/мл, повышение ее до  $1,03 \pm 0,3$  мкг/мл и  $1,16 \pm 0,57$  мкг/мл приводило к развитию поверхностной и глубокой комы соответственно. У части больных НЛС диагностировали при поступлении больных в стационар, его охарактеризовали как «ранний», в других случаях его наблюдали после выхода пострадавших из коматозного состояния – «поздний» НЛС. Следует отметить, что продолжительность «позднего» НЛС была в 1,7 раза больше, чем «раннего».

Отличительными чертами этого синдрома были: спутанность сознания; зрительные галлюцинации, которые чаще носили однообразный, мало динамичный характер; психомоторное возбуждение, протекающее по типу центрального холинолитического (двигательное возбуждение не выражено, ограничено пределами постели); гиперсаливация, бледность кожных покровов, тахикардия, склонность к гипотензии, величина зрачков средних размеров. В отличие от «раннего», при развитии «позднего» НЛС отмечена менее выраженная продуктивная психотическая симптоматика.

Смертельные концентрации клозапина в крови составили  $3,5 \pm 1,5$  мкг/мл и сопровождались глубокой комой, вплоть до атонической, острой дыхательной недостаточностью, в 82% случаев регистрировали выраженную тахикардию и гипотонию, бледность и влажность кожных покровов. У половины больных выявлена гиперсаливация.

У лиц с криминальным отравлением Кл содержание токсиканта в крови варьировало в пределах  $0,06$ – $0,12$  мкг/мл, т. е. соответствовало его терапевтическим и пороговым уровням [17]. Концентрации в крови и моче этанола составляли  $2,2 \pm 1,4\%$  и  $3,0 \pm 1,5\%$  соответствен-

но, т. е. имела место фаза его элиминации. Известно, что совместное применение алкоголя и психотропных препаратов усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему [1, 7, 10].

Клиническая картина острых криминальных отравлений у подавляющего большинства пострадавших характеризовалась выраженным психомоторным возбуждением, дизартрией. При высокой концентрации этанола в крови сознание было угнетено до комы. Визуально отмечали бледность кожных покровов, в половине случаев – умеренную гиперсаливацию. Артериальное давление оставалось в пределах нормы на фоне умеренной тахикардии. Характерным был длительный до 4–6 ч миоз. Восстановление сознания происходило в течение 8–16 ч от момента госпитализации. Нарушения внешнего дыхания по аспирационно-обтурационному типу, требующие проведения искусственной вентиляции легких или интубации трахеи, имели место у больных с высокой концентрацией этанола в крови и были ликвидированы в сроки от 3 до 8 ч. Ретроспективно пациенты отмечали, что употребляли алкогольные напитки в малознакомой компании, после чего в течение 5–15 мин у них развивалась резкая слабость с потерей сознания.

При совместном приеме Кл и БЗ их концентрации в крови составили  $0,08$ – $5,83$  и  $0,5$ – $6,8$  мкг/мл соответственно.

Метаболизм препаратов бензодиазепинового ряда проходит в печени по реакциям окисления, дезметилирования, дезаминирования, гидроксирования, восстановления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Наличие дезметильных активных метаболитов, кумулятивного эффекта Кл и БЗ приводит к потенцированию действия друг друга и усилению токсических эффектов [10, 17].

Концентрации в крови Кл и КБ составили  $0,08$ – $6,9$  мкг/мл и  $6,3$ – $58,3$  мкг/мл соответственно. Окисление КБ происходит по эпоксид-диольному пути [6]. Следует подчеркнуть, что эпоксиды относятся к общетоксичным метаболитам, которые при слабости обезвреживающих систем способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, нарушать синтез нуклеиновых кислот [6, 8]. Даже в терапевтических дозах совместный прием этих психотропных препаратов повышает риск проявления токсических эффектов каждого из них, включая нарушения функции ЦНС, внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, в большей степени проявляется гепатотоксичность [8, 10, 14, 17]. КБ известен как индуктор

микросомального окисления, что должно стимулировать его собственный метаболизм и совместно принятых с ним препаратов [2, 6, 8, 10]. Однако это свойство проявляется, прежде всего, при длительном его приеме в терапевтических дозах. При однократном поступлении в организм большой дозы КБ наблюдалось накопление в кровеносном русле нестабильного и токсичного его метаболита КБ-эпоксида, по мнению исследователей, вызванное блокадой фермента эпоксидгидразы, катализирующей переход эпоксида в дигидродиол [2, 16]. Наши исследования подтверждают этот факт. Нами обнаружены низкие уровни КБ-эпоксида (0,15–1,9 мкг/мл) при терапевтических концентрациях КБ в крови при его сочетанном употреблении и высокие до 21 мкг/мл – при его токсических концентрациях, что мы объясняли указанным явлением.

Общим для сочетанных отравлений было то, что их начальные симптомы проявлялись уже при наличии в сыворотке крови терапевтических концентраций принятых препаратов. Уровни активных метаболитов (дезметильных производных Кл и БЗ, а также КБ-эпоксида) были ниже, чем при соответствующих концентрациях этих лекарств в случаях моноотравлений ими. Обнаруживался также коротко живущий активный метаболит Кл-N-оксид, который при моноотравлениях чаще отсутствует. Имеются сведения, что Кл-N-оксид может подвергаться обратной трансформации в Кл, тем самым, поддерживая его длительную циркуляцию в организме [15]. Элиминация дезметильных и гидроксильных производных с мочой была более продолжительна по времени. Полученные нами результаты позволили сделать предположение о задержке метаболитов в организме или повышенном их образовании.

Выраженная гепатотоксичность, обнаруженная разными авторами при моноотравлениях Кл [5, 14], возможно, наряду с рассмотренными выше факторами, приводила к торможению метаболизма Кл и накоплению липофильных компонентов – исходных веществ и дезметильных метаболитов.

Следует отметить, что сочетанные отравления психотропными препаратами, в основном, отличаются тяжелым течением, отравления легкой степени встречаются в незначительном проценте наблюдений.

Наиболее неблагоприятным оказалось сочетание Кл и КБ, летальность при них от интоксикации и шока в токсикогенной стадии отравления достигала 50%. При сочетанном приеме Кл и БЗ летальный исход, ведущей причиной кото-

рого была пневмония, наступал в основном в соматогенной стадии отравления.

При морфологическом исследовании особое внимание было обращено на структурные изменения печени как органа, ответственного за метаболизм изучаемых лекарственных средств. Клинических признаков печеночной недостаточности у исследуемого контингента больных обнаружено не было. При морфологическом же исследовании у всех умерших были выявлены довольно однотипные изменения печени, которые характеризовались очаговым или диффузным стеатозом. Жировая дистрофия носила крупно- и мелко капельный характер. Выраженные изменения печени в ряде наблюдений отмечались на фоне неспецифического гепатита и гепатита НСV-этиологии. Среди них часть пациентов длительно употребляла психотропные препараты с терапевтической целью, 12 умерших злоупотребляли алкоголем. Однако в половине наблюдений мелкокапельный стеатоз печени не был обусловлен указанными выше причинами, поэтому можно думать о его развитии вследствие однократного употребления токсичных доз психотропных препаратов. Изменения других органов носили неспецифический характер и проявлялись дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими процессами в паренхиматозных органах.

В качестве особенности лечения больных с криминальными отравлениями Кл следует отметить эффективность антидотной терапии с применением 1–2 мл 0,1% раствора аминостигмина или 0,25% раствора нивалина, которая приводила к регрессу неврологической симптоматики в течение 15–20 мин, восстановлению сознания, адекватного дыхания и активизации у значительной части больных. При недостаточной эффективности этого лечения использовали методы усиления естественной детоксикации. Средняя продолжительность лечения этого контингента больных составила менее двух суток.

В комплекс лечения больных с моно- и сочетанными отравлениями Кл, учитывая его энтерогепатическую циркуляцию, наряду с указанной терапией, включали энтеросорбцию и кишечный лаваж.

Биодеградация Кл, КБ, БЗ и этанола происходит при участии монооксигеназной системы печени путем окисления [1, 6, 13, 15]. С целью усиления этих процессов использовали не прямое электрохимическое окисление крови с применением гипохлорита натрия (ГХН). Однако при сочетанных отравлениях этот метод был менее эффективным, чем при моноотравлениях, что, по-видимому, обусловлено замед-



лением метаболизма изучаемых препаратов. Поэтому при данном виде отравлений после ГХН продолжали детоксикацию с помощью гемосорбции.

При моноотравлениях Кл, в зависимости от тяжести отравления, часто использовали сочетание кишечного лаважа и гемосорбции или кишечного лаважа и ГХН, которые приводили к положительному результату, тогда как при сочетанных отравлениях наиболее эффективным было использование полного комплекса, включающего кишечный лаваж, ГХН и гемосорбцию.

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что криминальные отравления Кл при комбинации его с этанолом отличаются легким течением, в их лечении ведущее место занимает антидотная терапия. У больных с моноотравлениями тяжесть интоксикации определяется концентрацией Кл в организме, в зависимости от которой используют изолированные методы детоксикации или их сочетание, включая полный комплекс. Сочетанные отравления Кл отличаются тяжелым течением, в связи с замедлением метаболизма принятых психотропных препаратов, их лечение обязательно должно включать полный комплекс детоксикационных мероприятий.

#### Список литературы

1. **Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В.** Острая интоксикация этиловым спиртом. Оперативное руководство. – С.-Петербург, 2002. – С. 72-76.
2. **Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др.** Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. – СПб.: Речь, 2000. – 203 с.
3. **Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И.** Клиническая токсикометрия острых отравлений. – Екатеринбург: Чароид, 2001. – 179 с.
4. **Ермохина Т.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. и др.** Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей гомеостаза у больных при критических концентрациях в крови азалептина и финлепсина // Токсикологический вестник, 2004. – № 6. – С. 7-13.
5. **Зими́на Л.Н.** Морфологическая диагностика гепатопатий лекарственной этиологии // Тез. докл. 2 съезда токсикологов России. – М., 2003. – С. 344-345.
6. **Лакин К.М., Крылов Ю.Ф.** Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.
7. **Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.** Острые отравления: рук. для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
8. **Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практик, врачей.** Под общ. ред. Ю.Б.Белоусова, М.В.Леоновой. – М., 2002. – 368 с.
9. **Остапенко Ю.Н., Слюдин Д.Г., Ливанов А.С. и др.** Криминальные отравления клозапином // Медицинская консультация: Научный и практический журнал, 2004. – № 4. – С. 7-9.
10. **Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.** – М.: Астрафармсервис, 2004. – 1488 с.
11. **Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клюев А.Е. и др.** Химико-токсикологическая диагностика острых химических отравлений. – М.: ООО «Графикон Принт», 2007. – 120 с.
12. **Burns M.J.** The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents // *Clinical Toxicology*, 2001. – V. 39 (1). – P. 1-14.
13. **Dain J.G., Nicoletti J., Bailard F.** Biotransformation of clozapine in humans // *Drug Metab. Dispos.*, 1997. – № 25 (5). – P. 603-609.
14. **Hummer M., Kurz M., Kurzthaler I. et al.** Hepatotoxicity of clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997. – № 17 (4). – P. 314-317.
15. **Jann M.W., Grimsley S.R., Gray E.C. et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine // *Clin. Pharmacokinet.*, 1993. – V. 24 (2). – P. 161-176.
16. **Pfeifer S., Bohert H.H.** *Pharmakokinetik und Biotransformation.* – Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 1980.
17. **Therapeutic and Toxic Drug Concentrations** // *Bulletin of TIAFT*, 1996, V. 26. -N 1, Supplement.

Материал поступил в редакцию 07.11.08.

**К.К.Пыашенко, Ye.A.Luzhnikov, M.V.Belova, T.V.Yermokhina, Zh.A.Lisovik, M.V.Kareva, A.N.Yelkov, L.N.Zimina, M.V.Barinova**

#### FEATURES OF ACUTE POISONINGS BY KLOZAPIN

*N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow*

378 patients were examined, of them 220 only poisoned by Klozapin and 80 by Klozapin jointly with other psychotropic preparations and in the other 78 cases Klozapin was administrated in combination with ethanol. Threshold, critical and lethal concentrations of Klozapin were set. Were studied features of metabolism of Klozapin and its combinations with other psychotropic preparations. Particularities of the clinical course for each kind of poisoning were revealed and basing on it, treatment methods were recommended.

УДК 613.632.4.07

Е.А.Кузнецова\*, В.Е.Жуков, Т.И.Колодий

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АВАРИЙНЫХ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ Vx В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ***ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии»  
ФМБА России, Волгоград*

Для обоснования аварийных пределов воздействия (АПВ) Vx экспериментально определены параметры токсичности вещества: средняя смертельная концентрация, порог специфического действия и порог общетоксического действия при экспозициях продолжительностью 30 мин, 1, 2 и 4 ч. Выявлена зависимость «концентрация – время – эффект» при ингаляции Vx. Полученные данные использовали при разработке аварийных пределов воздействия Vx для воздуха рабочей зоны (ГН 2.2.5.2220-07) и математического прогнозирования АПВ<sub>р.з.</sub> при продолжительности экспозиции Vx в интервале от 20 мин до 5 ч.

**Ключевые слова:** Vx, аварийный предел воздействия, рабочая зона, ингаляция.

**Введение.** Международные обязательства Российской Федерации по ликвидации химического оружия потребовали разработки новых видов гигиенических нормативов, в том числе и таких, как аварийные пределы воздействия (АПВ). АПВ предназначены для сохранения здоровья работников химических производств, объектов (баз) по уничтожению отравляющих веществ (ОВ), а также населения, проживающего в районах их размещения путем регламентирования времени пребывания человека в зоне химического заражения (защита временем). При превышении АПВ использование средств индивидуальной защиты обязательно [1].

АПВ применяются для обоснования прогностических медико-санитарных оценок и разработки мероприятий по ликвидации последствий химических аварий в случае возникновения внештатных ситуаций на объектах уничтожения химического оружия (объектов УХО) [2].

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте использовался образец Vx (О-изобутил-β-N-диэтиламиноэтилтиолового эфира метилфосфоновой кислоты) с массовой долей вещества 92%.

Планирование исследований осуществляли согласно соответствующим методическим указаниям [1].

Ингаляционные затравки проводили в 200 литровых камерах системы Б.А.Курляндского. В опытах использовали белых беспородных крыс-самцов, массой 200–230 г. Концентрацию Vx создавали динамическим способом. Содержание Vx в воздухе затравочных камер определяли

с помощью холинэстеразной визуально-колориметрической методике [3].

Влияние вещества исследовали при экспозициях продолжительностью 30 мин, 1, 2 и 4 ч.

Для оценки специфического действия Vx исследовали активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов по методу Хестрина в модификации А.Н.Панюкова [4].

Для оценки общетоксического действия Vx определяли: динамику массы тела крыс, поведенческие реакции (горизонтальный, вертикальный, норковый, эмоциональный показатели), суммационно-пороговый показатель. Кроме того, исследовали частоту сердечных сокращений, количество гемоглобина и эритроцитов, количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, количество общего белка, количество пировиноградной кислоты, содержание мочевины в сыворотке крови, содержание глюкозы в сыворотке крови, относительную массу внутренних органов [5-11].

Микроскопические исследования тканей внутренних органов проводили по общепринятым методикам [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Параметры токсичности Vx (CL<sub>50</sub> и CE<sub>50</sub>) рассчитывали методом пробит-анализа по Миллеру и Тейнтеру. Выявление достоверных различий интегральных показателей для оценки состояний подопытных и контрольных групп животных проводили с использованием критерия Стьюдента [13]. Животных умерщвляли путем декапитации в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Всего в опытах было использовано 980 животных.

\* фрагмент диссертационной работы

Токсикометрические характеристики при ингаляционном воздействии Vx различной продолжительности

Показатель	Продолжительность ингаляции (t) и значения показателей, мг/м <sup>3</sup>			
	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч
CL <sub>50</sub>	0,185	0,110	0,060	0,033
Lim <sub>ac</sub> <sup>integr.</sup>	0,012	0,0059	0,0033	0,0017
CE <sub>50</sub> (Lim <sub>ac</sub> <sup>sp.</sup> )	0,0030	0,0015	0,00075	0,00035

**Результаты и обсуждение.** Данные экспериментальных исследований представлены в табл. 1.

По величине CL<sub>50</sub>, установленной при 4-часовой экспозиции, изучаемый образец вещества относится к чрезвычайно опасным соединениям (ГОСТ 12.1.007-76) [14].

Сравнительный анализ токсикометрических показателей и продолжительности ингаляции Vx позволил констатировать наличие зависимости «концентрация – время – эффект». Кроме того, вычисления, проведенные по формуле Габера  $W = C \cdot t$ , показали, что для всех экспозиций и при всех уровнях воздействия имело место постоянство значения W. Данное обстоятельство указывает на то, что Vx относится к ядам хронокоцентрационного типа действия. Указанный факт делает правомочным применение «Методических указаний ...» [1] для разработки АПВ Vx.

Клиническая картина на уровне средних летальных концентраций была, в целом, однотипной и характеризовалась проявлениями, типичными для ФОВ [15].

Необходимо подчеркнуть, что гибель, примерно, половины подопытных животных происходила непосредственно в течение экспозиции.

Пороговый уровень по специфическому показателю (Lim<sub>ac</sub><sup>sp.</sup>) определяли по изменению каталитической способности АХЭ эритроцитов.

При установлении Lim<sub>ac</sub><sup>sp.</sup> в качестве критерия значимого уровня инактивирования энзима рассматривали снижение активности АХЭ до 25% в сравнении с контролем [16, 17].

При статистической обработке экспериментальных данных была определена пороговая величина в вероятностной форме, т.е., Lim<sub>ac</sub><sup>sp.</sup> соответствовала CE<sub>50</sub>.

При определении Lim<sub>ac</sub><sup>integr.</sup> – порога однократного действия вещества по неспецифическим проявлениям действия Vx было использовано 26 тестов, отражающих состояние отдельных органов и систем. Для каждой экспозиции величину Lim<sub>ac</sub><sup>integr.</sup> устанавливали на основе зависимости «концентрация – эффект», при этом использовали как статистические критерии вредности, так и данные морфологических исследований [13].

Сопоставление значений CE<sub>50</sub> (Lim<sub>ac</sub><sup>sp.</sup>) и величин Lim<sub>ac</sub><sup>integr.</sup> для каждой экспозиции показало, что абсолютные значения первого параметра, как правило, меньше пороговых величин, определенных по общетоксическим показателям. В связи с этим при обосновании АПВ использовался показатель Lim<sub>ac</sub><sup>sp.</sup> (или CE<sub>50</sub>).

С учетом коэффициента запаса, равного 10, были рассчитаны следующие величины АПВ: 30 мин –  $3,0 \cdot 10^{-4}$  мг/м<sup>3</sup>; 1 ч –  $1,5 \cdot 10^{-4}$  мг/м<sup>3</sup>; 2 ч –  $7,5 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>; 4 ч –  $3,5 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>.

Некоторые токсикометрические характеристики и величины АПВ Vx, определенные методом нелинейной регрессии

t, час	Концентрация, мг/м <sup>3</sup>			
	CL <sub>50</sub>	Lim <sub>ac</sub> <sup>integr.</sup>	Lim <sub>ac</sub> <sup>sp.</sup>	АПВ <sub>п.з.</sub>
0,3	0,290142	0,018870	0,005147	0,000515
<b>0,5</b>	<b>0,189535</b>	<b>0,011736</b>	<b>0,003042</b>	<b>0,000304</b>
0,7	0,143181	0,008584	0,002151	0,000215
<b>1,0</b>	<b>0,106358</b>	<b>0,006161</b>	<b>0,001490</b>	<b>0,000149</b>
1,5	0,075856	0,004226	0,000981	0,000098
<b>2,0</b>	<b>0,059682</b>	<b>0,003235</b>	<b>0,000730</b>	<b>0,000073</b>
3,0	0,042566	0,002219	0,000481	0,000048
<b>4,0</b>	<b>0,033491</b>	<b>0,001698</b>	<b>0,000357</b>	<b>0,000036</b>
5,0	0,027807	0,001380	0,000284	0,000028

Экспериментальные данные были положены в основу выявления функциональных зависимостей показателей токсичности от продолжительности ингаляции  $t$  (час), для этих целей использовали методы нелинейной регрессии [18]. Полученные оптимальные математические зависимости выглядят следующим образом:

$$CL_{50}(t) = 0,1063575 t^{0,833543}$$

$$\text{Lim}_{ac}^{\text{integr.}}(t) = 0,0061613 t^{0,929653}$$

$$\text{Lim}_{ac}^{\text{sp.}}(t) = 0,0014897 t^{-1,029861}$$

$$\text{АПВ}_{p.з.}(t) = 0,00014897 t^{-1,029861}$$

Выведенные уравнения позволяют осуществлять прогнозирование токсикометрических характеристик вещества с достаточной степенью надежности, о чем свидетельствуют величины коэффициентов корреляции и относительной погрешности. Так, коэффициенты корреляции между экспериментальными данными и значениями соответствующих регрессионных функций превышают 0,999, а относительная погрешность колеблется от 3 до 5%. В табл. 2 приведены токсикометрические параметры, прогнозирование которых было осуществлено с помощью вышеприведенных уравнений.

**Выводы.** 1. Для однократной ингаляции Vx характерно наличие зависимости «концентрация – время – эффект» при экспозициях различной продолжительности и при различных уровнях воздействия.

2. Разработанные в соответствии с требованиями «Методических указаний...» значения  $\text{АПВ}_{p.з.}^T$  для Vx составили:  $\text{АПВ}_{p.з.}^{30 \text{ мин}} = 0,0003$  или  $3,0 \cdot 10^{-4}$  мг/м<sup>3</sup>;  $\text{АПВ}_{p.з.}^{1 \text{ ч}} = 0,00015$  или  $1,5 \cdot 10^{-4}$  мг/м<sup>3</sup>;  $\text{АПВ}_{p.з.}^{2 \text{ ч}} = 0,000075$  или  $7,5 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>;  $\text{АПВ}_{p.з.}^{4 \text{ ч}} = 0,000035$  или  $3,5 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>. Указанные величины утверждены в установленном порядке (ГН 2.2.5.2220-07) [19].

3. Разработанные уравнения нелинейной регрессии позволяют с высокой степенью приближенности рассчитывать величины АПВ и токсикометрические характеристики Vx в широком временном диапазоне (от 20 мин до 5 ч).

#### Список литературы

1. Разработка и обоснование аварийных пределов воздействия высокотоксичных химических соединений – отравляющих веществ (ОВ) и компонентов ракетных топлив (КРТ), МУ 2.1.781–99.

2. Шкодиц П.Е., Желтобрюхов В.Ф., Клаучек В.В. Эколого-гигиенические аспекты проблемы уничтожения химического оружия. – Волгоград, 2004. – 235 с.

3. Методика определения содержания паров вещества Vx в воздухе на уровне ПДК/ ГосНИИ-

ОХТ; утвержден главным гос. сан. врачом СССР 17.01.1975, регламент № 323/3. – М., 1975.

4. Паников А.Н. О применении метода Хестри-на для раздельного измерения активности холинэстераз // Вопросы медицинской химии, 1966. – Т. 12. – Вып. 1. – С. 88-95.

5. Козловская Л.В., Мартынова М.А. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. – 1975. – 352 с.

6. Трахтенберг И.М., Тимофиевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения токсического действия химических и биологических загрязнителей. – Рига: Знание, 1987. – 172 с.

7. Мешкова Н.П. Практикум по биохимии. – М.: МГУ, 1977.

8. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической биохимии. – Минск 1982. – 198 с.

9. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. – М.: Медгиз, 1969. – 503 с.

10. Рылова М.П. Применение интегральных методов исследования для выявления действия окиси углерода при повторных затравках / Промышленная токсикология. – М., 1960. – С. 264-270.

11. Сперанский С.И. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов // Фармакология и токсикология, 1965. – № 1. – С. 123-126.

12. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 339 с.

13. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – М.: Гос. изд. мед. литературы, 1963. – 152 с.

14. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

15. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

16. Калинина Н.И. К вопросу о стандартах безопасности при уничтожении химического оружия // Токсикологический вестник, 1994. – № 3. – С. 6-9.

17. Шкодиц П.Е., Калинина Н.И. Токсико-гигиенические аспекты стандартизации аварийных ситуаций при уничтожении химического оружия // Российский химический журнал, 1993. – Т. XXXVII. – № 3. – С. 79-82.

18. Боровков А.А. Математическая статистика. – М.: Наука, 1984.

19. «Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти», № 28, 09.07.2007.

Материал поступил в редакцию 04.09.08.



Ye.A.Kuznetsova, V.Ye.Zhukov, T.I.Kolodiy

## EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF VX EMERGENCY EXPOSURE LIMITS IN OCCUPATIONAL AIR

*Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology, Volgograd*

To substantiate emergency exposure limits (EEL) of Vx, the following toxicological parameters of the substance were defined as follows: 50% lethal concentration, threshold of specific toxic effect, threshold of general toxic effect in experiments at exposure of 30min., 1, 2, and 4 h length. Concentration- time- effect dependence at Vx inhalation was found out. Data obtained were used to set Vx EELs in workplace air and for mathematical forecasting of EEL at exposure length within the interval of 20 min. to 5h.

УДК 612.128.014.46+613.632

Д.С.Хлгатын\*<sup>1</sup>, Л.С.Нерсесова<sup>1</sup>, М.Г.Газарянц<sup>1</sup>, З.С.Мкртчян<sup>1</sup>, Г.О.Меликсетян<sup>1</sup>,  
Л.Г.Погосян<sup>1</sup>, С.Р.Костандян<sup>2</sup>, Ж.И.Акопян<sup>1</sup>

**ВЛИЯНИЕ ХЛОРОПРЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАУЧУКА**

<sup>1</sup>*Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереван*<sup>2</sup>*Медсанчасть ЗАО «Завод Наирит», Ереван, Республика Армения*

Условия труда рабочих, занятых в производстве хлоропренового каучука, характеризуются воздействием на организм комплекса химических соединений, ведущее место среди которых принадлежит хлоропрену и продуктам его взаимодействия с гидроксильными радикалами и озоном атмосферы. Показано статистически достоверное уменьшение, примерно в 2 раза, по сравнению с контролем активности креатинкиназы и пуриноклеозидфосфоорилазы сыворотки крови рабочих, занятых в синтезе хлоропрена. Изменение активности ферментов не зависит от пола, возраста и стажа работы. В активности сывороточных АЛТ и АСТ этих рабочих статистических достоверных изменений не обнаружено.

**Ключевые слова:** хлоропрен, хроническая интоксикация, креатинкиназа, пуриноклеозидфосфоорилаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза.

**Введение.** Условия труда рабочих, занятых в производстве хлоропренового каучука, характеризуются воздействием на организм комплекса неблагоприятных факторов, преимущественно химических. Выбросы хлоропрена в окружающую среду могут иметь место в процессе его производства, транспортирования, хранения, а также в процессе получения из него полихлоропреновых эластомеров. В атмосфере, в результате реакции хлоропрена с гидроксильными радикалами и озоном, образуются высокоактивные органические вещества, многие из которых относятся к стойким органическим загрязнителям, оказывающим токсическое действие на организм [3, 10]. На организм рабочих хлоропрен действует через дыхательные пути и кожу. Согласно данным Агентства по охране окружающей среды США и Международного агентства по изучению рака (МАИР) хроническое действие хлоропрена на рабочих вызывает нарушение сердечно-сосудистой системы и угнетение иммунной системы, дерматиты и выпадение волос [11, 17]. В

модельных опытах на крысах, длительно вдыхающих хлоропрен, были обнаружены изменения в печени, почках, щитовидной железе, легких и крови [16]. Исследования, проведенные в рамках Национальной Токсикологической Программы США, свидетельствуют о канцерогенной активности хлоропрена в отношении крыс и мышей [15]. С 2000 г., согласно классификации МАИР, хлоропрен включен в группу веществ 2В, вероятно канцерогенных для человека [11]. В связи с этим актуальными являются комплексные исследования, направленные на поиск маркеров риска нарушений здоровья, вызванных этим промышленным ксенобиотиком.

Известно, что большинство ксенобиотиков, попадая в организм человека, подвергаются биотрансформации с образованием реакционноспособных метаболитов, мишенями действия которых являются биомолекулы клетки и, в первую очередь, ферменты. Модификация ферментов ведет к нарушению клеточных механизмов, таких как: энергетический гомеостаз и гомеостаз внутриклеточного кальция, процессы экс-

\* фрагмент диссертационной работы

прессии генов, синтеза белка и клеточного деления, перекисное окисление липидов и проницаемость клеточных мембран и др., поэтому ферменты широко используются в качестве показателей токсического действия инсектицидов, лекарственных препаратов, экотоксикантов [5, 13]. Креатинкиназа (КК), ключевой фермент в поддержании энергетического гомеостаза в клетке, отличающаяся высокой чувствительностью к окислительному стрессу и органоспецифичностью, широко используется при диагностике ряда заболеваний [7, 12], а также для обнаружения органотоксического действия различных соединений [5, 13]. Аланин- и аспаргатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) – общепринятые маркеры гепатотоксичности ксенобиотиков [5]. Пурипнуклеозидфосфоорилаза (ПНФ), один из ведущих ферментов пуринового обмена, служит маркером заболеваний, связанных с иммунодефицитными состояниями организма [9].

*Целью настоящей работы* было изучение влияния хлоропрена и его производных на активности КК, ПНФ, АЛТ и АСТ сыворотки крови рабочих, занятых в производстве синтетического каучука с тем, чтобы выявить показатели риска токсического действия хлоропрена.

**Материалы и методы исследования.** В скрининге активностей сывороточных КК, ПНФ, АЛТ и АСТ участвовало 125 рабочих завода «Наирит» (Ереван, Армения), производящего синтетический каучук и другие эластомеры (каучуковый цех) из хлоропрена, получаемого из метана, как исходного сырья (хлоропреновый цех). В табл. 1 дана демографическая характеристика обследуемых групп. В исследование были вовлечены рабочие, не имеющие диагностированных сопутствующих заболеваний и давшие свое информированное согласие. Контролем служила сыворотка крови здоровых доноров, живущих и работающих в районах, отдаленных от промышленной части города. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Института молекулярной биологии НАН РА.

При очередном профосмотре у рабочих утром натошак забирали кровь из локтевой вены, собирали в специальные центрифужные пробирки, давали ей свернуться при комнатной температуре и центрифугировали при 3000 об/мин в

течение 20 мин не позже 1 ч после забора крови. Определение активностей ферментов проводили в день забора крови. За редким исключением сыворотку крови хранили не более суток при +4°C.

Активность КК в сыворотке крови рабочих определяли по накоплению креатина согласно Эннору и Розенбергу с некоторыми модификациями [1], а активность ПНФ – гуанина [6] и выражали в МЕ/л (в мкмоль креатина и гуанина/л·мин, соответственно). Активности АЛТ и АСТ определяли методами, основанными на регистрации кинетики окисления NADH в соответствующих сопряженных ферментативных реакциях, при 340 нм [4] и выражали в МЕ/л. Сравнительный анализ уровней активности сывороточной КК проведен с учетом половых различий, поскольку активность этого фермента в сыворотке крови здоровых мужчин значительно выше, чем в сыворотке крови женщин, что связано с их большей мышечной массой и физической нагрузкой [1, 12]. Согласно рекомендациям Научного комитета Международной Федерации клинической химии фактор пола учитывался также при определении активностей АЛТ и АСТ [3]. В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии фактора пола на активность ПНФ.

Для статистической обработки данных использован пакет SPSS. Характер распределения полученных данных определен методом Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ проведен с использованием непараметрического теста Мана-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического теста Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** В токсикологической практике КК, АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу и некоторые другие цитоплазматические ферменты используют в качестве биомаркеров целостности клеток различных тканей, которые отличаются друг от друга по содержанию, а в ряде случаев, как например, в случае КК, по составу изоферментов. Утечка последних из поврежденных клеток в сыворотку крови позволяет определить органы-мишени действия токсиканта и дать сравнительную оценку повреждения различных органов [13]. С другой стороны, из-

Таблица 1

Демографическая характеристика обследуемых групп

Группа		Контроль		КЦ		ХЦ	
Средний возраст, годы; (диапазон)	женщины	45±3; (25–50)	n = 17	52±2; (38–66)	n = 16	49±2; (22–61)	n = 24
	мужчины	43±2; (23–52)	n = 21	52±2; (25–73)	n = 53	49±2; (25–62)	n = 31
Стаж работы на заводе «Наирит», годы	женщины	-		16±2		16±1	
	мужчины	-		16±1		9±1	

**Активность КК, ПНФ, АЛТ и АСТ (МЕ/л) в сыворотке крови здоровых доноров и рабочих каучукового и хлоропренового цехов (медиана/интерквартильный диапазон)**

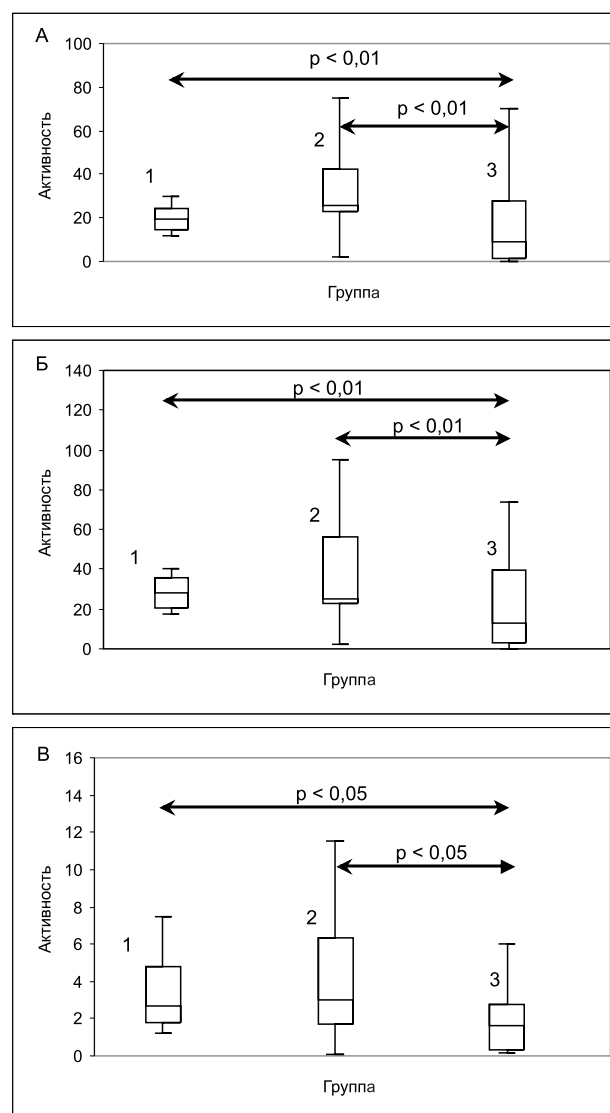
Фермент / группа		Контроль	КЦ	ХЦ
КК	женщины	19,7/9,9	25,4/19,4	9,1/28,0 <sup>1,2</sup>
	мужчины	28,1/15,4	25,4/33,5	12,7/36,3 <sup>1,2</sup>
АЛТ	женщины	18,6/7,5	24,6/30,4	19,0/8,8
	мужчины	21,3/11,3	35,3/40,6	26,2/21,0
АСТ	женщины	20,2/10,7	21,2/14,6	22,1/7,4
	мужчины	17,3/8,5	29,4/15,2	24,9/7,3
ПНФ		2,7/2,9	3,0/4,6	1,6/2,4 <sup>1,2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – различия в сравнении с контролем достоверны; <sup>2</sup> – различия в сравнении с КЦ достоверны

менения активностей сывороточных ферментов могут быть обусловлены прямым действием ксенобиотиков как на экспрессию, так и на активность ферментов в органах-мишенях и в крови. Как показали наши исследования по изучению органотоксического действия другого промышленного токсиканта, укринола, используемого в производстве алюминиевой фольги [2], и ряд других работ [5, 12], изменения активности ферментов и, в частности КК, в органах-мишенях и, соответственно, в сыворотке крови при хроническом отравлении носят бифазный характер и зависят не столько от дозы токсиканта, сколько от времени воздействия. Начальное повышение активности КК в органах мишенях, связанное с кратковременной адаптацией к действию стрессорного фактора, сменяется понижением активности фермента относительно контрольного уровня, обусловленным утечкой фермента из поврежденных клеток и соответствующим повышением уровня его активности в сыворотке, сопровождающимся появлением в сыворотке органоспецифических изоферментов органов-мишеней. Затем, с течением времени, в органах-мишенях и, соответственно, в сыворотке крови наблюдается приближение уровня активности КК к контрольному уровню, по-видимому, уже на новом уровне адаптации [2, 12]. Можно предположить, что последнее связано с постсинтетической модификацией фермента или с синтезом новых генетических вариантов ферментного белка [7, 12].

В табл. 2 представлены средние значения активностей КК, ПНФ, АЛТ и АСТ для обследованных нами групп в виде медианы/интерквартильный диапазон в связи с непараметрическим характером распределения полученных данных в группах рабочих каучукового и хлоропренового цехов. Значительный разброс полученных данных для этих групп связан, по-видимому, как с известной из литературы различной чувствительностью индивидуумов к ксенобиотикам, об-

условленной генетическими особенностями организма, так и с многокомпонентностью факторов воздействия [5, 12]. Соответствующий кор-



**Рис. Сравнительный анализ активностей КК /мкмоль креатинина/ (А – женщины, Б – мужчины) и ПНФ /гуанин/л·мин/ (В) сыворотки крови рабочих каучукового и хлоропренового цехов**

1 – контроль, 2 – каучуковый цех, 3 – хлоропреновый цех

реляционный анализ между активностью фермента и полом в каждой контрольной группе выявил статистически достоверную корреляцию только в случае КК ( $p < 0,01$ ). Во всех контрольных группах отсутствовала статистически достоверная корреляция между активностями ферментов и возрастом ( $p > 0,05$ ).

Корреляционный анализ с использованием непараметрического теста Спирмена во всех группах рабочих каучукового и хлоропренового цехов показал отсутствие корреляции между активностью ферментов и стажем, что обусловлено, по-видимому, тем, что все обследованные были подвержены длительному (от 2 лет и более) действию хлоропрена.

Ниже приведены результаты сравнительного анализа уровней активности изученных ферментов в представленных группах рабочих. Оказалось, что между уровнем активности сывороточной КК женщин каучукового цеха и соответствующими контрольными значениями (рис. А) статистически достоверных различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ); в то же время уровень активности сывороточной КК женщин хлоропренового цеха достоверно ниже контрольного уровня в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ). Аналогичные изменения отмечены для сывороточной КК мужчин (рис. Б): при отсутствии достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между уровнем активности КК сыворотки крови мужчин каучукового цеха и соответствующим контролем, уровень активности сывороточной КК мужчин хлоропренового цеха достоверно ниже контрольного уровня в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ). В связи с этим следует отметить два факта: 1) в отличие от хлоропренового цеха, где хлоропрен получают по устаревшей технологии из природного газа, используя устаревшее оборудование, каучуковый цех завода «Наирит» снабжен новым оборудованием, обеспечивающим применение новых технологий и соблюдение всех необходимых мер безопасности; 2) в соответствии с техникой безопасности эти два цеха находятся на значительном расстоянии друг от друга. Перечисленные данные свидетельствуют о том, что ведущим фактором, индуцирующим изменения активности КК, является хлоропрен, подверженность действию которого рабочих хлоропренового цеха больше, чем рабочих каучукового. При этом следует отметить, что величина изменений сывороточной КК активности не зависит от пола.

В случае с ПНФ наблюдаются те же тенденции изменений ферментативной активности (рис. В). Различия между уровнями активности сывороточной ПНФ рабочих каучукового цеха и контрольной группы были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Активность ПНФ в сыво-

ротке крови рабочих хлоропренового цеха была достоверно понижена в 1,7 раз по сравнению с контрольными значениями ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о развитии иммунного дефицита у этих рабочих.

Сравнение уровней активности КК и ПНФ рабочих хлоропренового цеха с таковыми рабочих каучукового цеха выявило достоверное уменьшение ( $p < 0,01$ ) первых по отношению к последним соответственно в 2,8 раз для КК женщин, в 2 раза для КК мужчин и в 1,9 раз для ПНФ (рис.), что, по-видимому, связано, как указывалось выше, с большим контактом рабочих с хлоропреном в хлоропреновом цехе, чем в каучуковом.

Сравнение уровней активности АЛТ и АСТ сыворотки крови рабочих указанных выше групп (табл. 2) между собой и каждой из них с соответствующими контрольными группами не выявило статистически достоверных различий ни в одном случае ( $p > 0,05$ ), что, по-видимому, связано с развитием фазовых хронических компенсаторных реакций в печени этих рабочих, нивелирующих друг друга.

Согласно обзору ситуации со стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) в Армении, составленному НПО «Центр экологических исследований» [3], и другим данным [8, 14] завод хлоропренового каучука «Наирит» является одним из основных источников выбросов СОЗ в окружающую среду Еревана. Мониторинг атмосферных загрязнителей на территории этого завода и на расстоянии 1 км вокруг него с использованием растительной тест системы, 02 клон традесканции, показал уменьшение мутагенного действия окружающего воздуха с удалением растения от завода [8]. Кластогенное действие химических соединений, производимых заводом «Наирит», на лабораторных животных показано в исследованиях А.К.Нерсесяна и соавторов [14].

**Закключение.** Обобщая полученные нами данные можно констатировать, что хроническая интоксикация хлоропреном вызывает понижение, примерно в 2 раза, по сравнению с контролем и группой рабочих каучукового цеха уровней активности КК и ПНФ сыворотки крови рабочих, занятых в хлоропреновом цехе. Эти изменения свидетельствуют о нарушении энергетического гомеостаза клеток органов-мишеней и развитии иммунодефицита организма. В то же время, в активностях сывороточных АЛТ и АСТ этих рабочих статистически достоверных изменений не обнаружено. Перечисленные выше изменения активностей ферментов не зависят от пола, возраста и стажа работы. В крови рабочих каучукового цеха завода «Наирит», ре-



конструированного согласно современным требованиям техники безопасности и значительно удаленного от хлоропренового цеха, статистически достоверных изменений активностей исследованных ферментов не обнаружено. Низкий уровень активности КК сыворотки крови рабочих хлоропренового цеха, не позволил, к сожалению, хроматографически определить изменения изоферментного состава последней с целью определения органов-мишеней действия хлоропрена. Развитие настоящей работы предполагает исследование механизма органотоксического действия хлоропрена на ферментные системы в модельных опытах на крысах.

#### Список литературы

1. **Нерсесова Л.С.** Определение активности и изоферментного спектра креатинкиназы в сыворотке крови. Методические рекомендации. – Ереван, 1987.
2. **Нерсесова Л.С., Газарянц М.Г., Меликсетян Г.О. и др.** ВВ-изофермент креатинкиназы – биохимический маркер хронической интоксикации, вызванной промышленным ядом укринол // Биолог. журнал Армении, 2005. – № 3. – С. 69.
3. **Тадевосян А.** Обзор ситуации с СОЗ в Республике Армения. 2000. [www.oecd.org/dataoecd/10/38/354486795.pdf](http://www.oecd.org/dataoecd/10/38/354486795.pdf)
4. **Тиц Н.** Энциклопедия клинических лабораторных тестов. – М.: Из-во «Лабинформ», 1997.
5. **Шабанов П.Д.** Наркология: Практическое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
6. **Ahmad S.J., Pritchard R.H.** A map of four genes specifying enzymes involved in catabolism of nucleosides and deoxynucleosides in *Esheria coli* // *Mol. and Gen. Genet.*, 1969. – V. 104. – P. 351
7. **Aksenov M., Aksenova M., Butterfield D.A. et al.** Oxidative modification creatine kinase BB in Alzheimer's disease brain // *J. of Neuroch.*, 2000. – V. 74. – P. 2520.
8. **Arutyunyan R.M., Pogosyan V.S., Simonyan E.G. et al.** In situ monitoring of the ambient air around the chloroprene rubber industrial plant using the *Tradescantia-stamen-hair* mutation assay // *Mutation Res.*, 1999. – V. 426. – № 2. – P. 117.
9. **Bzowska A., Kulikovska E., Shugar D.** Purine nucleoside phosphorylase: properties, functions and clinical aspect // *Pharmacol. & Therapeut.*, 2000. – V. 88. – P. 349.
10. **HSDB.** 2000. Hazardous Substances Data Base. National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
11. **International Agency for Research on Cancer.** Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxid // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human*, 1998. – V. 71.
12. **Lyslova S.N., Stefanov V.E.** Phosphagen kinases. – Boston: CRC Press 1991. – P. 191-209.
13. **Mac-Gregor J.T.** The future of regulatory toxicology: impact of the biotechnology revolution // *Toxicol. Sci.*, 2003. – V. 75. – P. 236.
14. **Nersesyan A.K., Arutyunyan R.M., Groger A. et al.** Spreading of carcinogens and mutagens in the environment of Armenia and possible ways of cancer prevention // *Archive of Oncology*, 2000. – V. 9. – № 1. – P. 29.
15. **NTP.** 1998. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chloroprene (CAS no. 126-99-8) in F344/N Rats and B6C31F Mice (Inhalation Studies). Technical Report Series № 467. NIH Publication No. 98-3957. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. P. 371.
16. **Sittig M.** Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens. 2nd ed. Noyes Publications, Park Ridge, NJ. 1985.
17. **U.S. Environmental Protection Agency.** A Summary Overview of Health Effects Associated with Chloroprene. EPA/600/8-85/011F. Environmental Criteria and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH. 1985.

Материал поступил в редакцию 11.07.08.

D.S.Khlgatyan<sup>1</sup>, L.S.Nersesova<sup>1</sup>, M.G.Gazaryants<sup>1</sup>, Z.S.Mkrtchyan<sup>1</sup>, G.O.Meliksetyan<sup>1</sup>, L.G.Pogosyan<sup>1</sup>, S.R.Kostandyan<sup>2</sup>, Zh.I.Akopyan<sup>1</sup>

#### IMPACT OF CHLOROPRENE AND ITS DERIVATIVES ON FERMENTAL SYSTEMS IN WORKERS ENGAGED IN THE PRODUCTION OF SYNTHETIC RUBBER

<sup>1</sup>Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences, Republic of Armenia

<sup>2</sup>Medical Sanitary Room, Industrial Plant «NAIRIT», Erevan

Labor conditions of workers engaged in chloroprene rubber production are characterized by exposure to a complex of chemical compounds among which the leading part is played by chloroprene and products of its interaction with hydroxyl radicals and atmospheric ozone. It was shown with certainty that the activity of creatine kinase and purine nucleoside phosphorylase decreases 2-fold as compared to the control in blood serum of workers engaged in chloroprene synthesis. Changes in enzymes activity are not related to gender, age or length of service. Activity of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) did not revealed any changes in those workers.

УДК [616.153.96-092:612.017.1]-057:66

В.А.Айвазян<sup>1</sup>, Д.С.Хлгатын<sup>1</sup>, Э.А.Аракелова<sup>1</sup>, Л.А.Манукян<sup>1</sup>, Г.В.Цаканова<sup>1</sup>, Р.В.Бадалян<sup>2</sup>

## УГНЕТЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛОРОПРЕНОВОГО КАУЧУКА

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии НАН РА<sup>2</sup>Медсанчасть ЗАО «Завод Наирит», Ереван, Республика Армения

Исследованы параметры иммунного статуса у работников, занятых в производстве хлоропренового каучука и работающих в районах, отдаленных от промышленной части города. Определение активности комплемента по классическому, альтернативному и лектиновому пути активации проводили методом иммуноферментного анализа. Результаты исследований показали угнетение классического пути активации у работников, занятых в производстве хлоропренового каучука.

**Ключевые слова:** комплемент, хлоропреновый каучук.

**Введение.** В Армении действуют многочисленные предприятия, использующие высокотемпературные технологии по производству различных химических продуктов, в том числе хлора, хлоропрена, полихлоропреновых и других химических соединений. Технологические особенности производства вышеназванных продуктов, а также бесконтрольное сжигание промышленных и бытовых отходов могут способствовать образованию диоксинов и их поступлению в объекты окружающей среды. Расчетная величина эмиссий диоксинов в республике в год составляет 28,33 г/ТЭ (токсический эквивалент), из которых на долю завода «Наирит», производителя хлоропренового каучука и латекса, приходится 4,5–5 г/ТЭ. На его территории действует ряд производств по выпуску свободного хлора, а также карбида, ацетилен, получаемого из последнего (впоследствии из природного газа), хлорирование моновинилацетилена и бутадиена, с получением 3,4-дихлорбутана-1, с последующим дегидрохлорированием и получением хлоропрена. Продукты хлорирования после перегонки использовались для получения ацетата дихлорфеноксиуксусной кислоты, который применялся как гербицид [1].

Одной из наиболее чувствительной к действию указанных факторов является иммунная система. Согласно данным литературы, ксенобиотики, с одной стороны, могут вступать во взаимодействие с макромолекулами организма и изменять их антигенные свойства, а с другой – существенно изменять процессы активации лимфоцитов, повышать или понижать синтез антител, продукцию цитокинов, комплементарный фактор. Эти изменения зависят от концентрации, продолжительности действия и вирулентности ксенобиотика [2-25].

Поэтому особое значение приобретают экологические причины развития иммунопатологии, а вопросы обеспечения безопасных для здоровья условий труда рабочих, занятых в производстве, и снижение риска профессиональных болезней продолжают оставаться актуальным.

Одной из главных звеньев иммунного ответа организма является система комплемента, которая участвует в ряде нормальных физиологических и патологических реакций. Система комплемента – это совокупность белков сыворотки крови, циркулирующих в неактивном состоянии. Более 20 белков и белковых фрагментов входят в состав системы комплемента, включая белки плазмы крови и клеточной мембраны. Центральный компонент этого протеолитического каскада – С3. Его активация путем расщепления представляет собой главную реакцию всей цепи активации комплемента. С3 может быть активирован тремя основными путями – классическим, альтернативным и лектиновым.

Классический путь запускается активацией комплекса С1 (С1q, С1r и С1s). Комплекс С1 соединяется (через С1q) с антителами (LgM и LgG), связанными с антигенами, и возникает каскадная реакция. Ранние компоненты (С1, С4, С2) формируют С3-конвертазу (С4b2a), которая расщепляет С3 [26].

Альтернативный путь отличается от классического только механизмом активации и ранними реакциями. Расщепление С3 в альтернативном пути не требует взаимодействия антигена с антителами или наличия ранних С1, С4, С2 факторов комплемента. Альтернативный путь запускается гидролизом С3 прямо на поверхности патогена (бактериальные полисахариды и липополисахариды, вирусные частицы, опухолевые клетки). С3-конвертаза (С3bBb) формируется

Таблица 1

## Средний возраст, пол и стаж работы у работников каучукового цеха и контрольной группы

Показатель	Контрольная группа	Работники каучукового цеха
Средний возраст, годы (M±σ); n (женщины/мужчины)	31±10,4 (14/7)	54,7±9,6 (17/14)
Стаж работы на заводе «Наирит», годы (M±σ)	-	17,8±13,7

взаимодействием C3 с факторами сыворотки (B и D) [26].

Маннан (маннан – полимер маннозы) – связанный лектиновый путь гомологичен классическому пути активации системы комплемента, но запускается независимо от антител. Лектиновый путь активирует комплемент при помощи маннан-связывающего лектина (MBL). MBL (подобный C1q) – формирует комплекс с MASP-белками (MASP-1 и MASP-2). Когда MBL связывается с поверхностью патогенов (маннозные остатки и другие сахара на мембране болезнетворных микроорганизмов), MASP-белки (схожи с C1r и C1s) активируются и расщепляют белки C4, C2, которые затем формируют C3-конвертазу (C4b2a). Во всех трех путях C3-конвертаза гидролизует C3 (C3a и C3b). Далее, присоединяя дополнительно молекулу C3b (опсонин), C3-конвертаза превращается в конвертазу C5, которая запускает реакцию формирования мембраноатакующего комплекса (C5-C9) [27].

При активации комплемента генерируются биологически активные фрагменты белков C2b, C3b, C3a, C4a и C5a-анафилатоксины и C5b-C9, которые опосредуют воспалительные реакции, включающие лейкоцитарный хемотаксис (C2b, C4a, C5a), активацию макрофагов, нейтрофилов и тромбоцитов, тучных и эндотелиальных клеток (C3b), повышение сосудистой проницаемости (C3a, C5a приводят к высвобождению гистамина из тучных клеток), цитолиз и тканевое повреждение (C5-C9) [26].

Перечисленные выше процессы контролируются специальными белками – ингибиторами острой фазы. Они включают C1-ингибитор (инактиватор C1), факторы I и H (C3b инактиваторы), DAF и CR1 (инактиваторы C3-конвер-

тазы), CD59 (ингибитор C9). DAF ускоряет распад C3-конвертазы альтернативного пути. CR1 (рецептор C3b) расположен главным образом на поверхности эритроцитов и отвечает за удаление из плазмы крови опсонизированных иммунных комплексов (классический путь) [26].

Проявлениями нарушения состояния комплемента являются частые инфекционные заболевания, системные бактериальные инфекции, а также развитие аутоиммунных процессов, что является наиболее вероятным при длительном, хроническом действии токсикантов на организм [28,29]. И в этом аспекте важна оценка возможных маркеров деструкции, что позволило бы при определении характера течения острофазового ответа решать вопросы: постановки диагноза заболевания, прогнозирования его течения и выбора метода лечения.

Учитывая вышесказанное, нами были исследованы параметры иммунного статуса у работников завода «Наирит».

**Материалы и методы исследования.** В сыворотке крови у 31 работника завода «Наирит» (каучуковый цех) была определена функциональная активность компонента комплемента C3 по классическому, альтернативному и лектиновому путях активации.

В исследование были вовлечены рабочие, не имеющие диагностированных сопутствующих заболеваний и давшие свое информированное согласие. Контролем служила сыворотка крови здоровых доноров, живущих и работающих в районах, отдаленных от промышленной части города. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Института молекулярной биологии. В табл. 1 представлен средний возраст, пол и стаж работающих на заводе.

Таблица 2

## Интерквартильный размах значений активности комплемента у работников каучукового цеха и контрольной группы, нг/мл

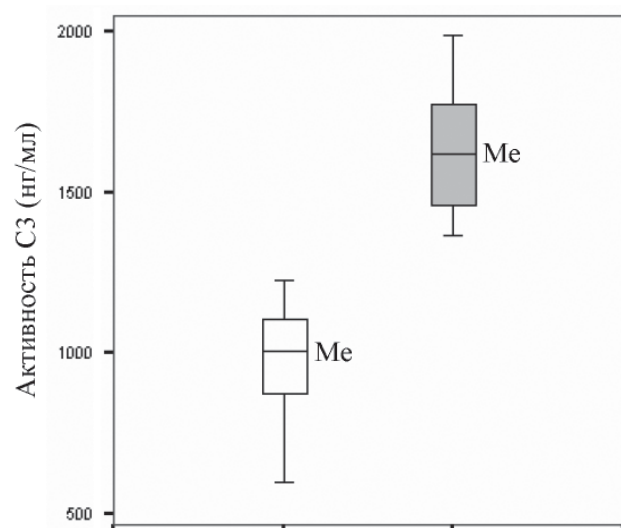
	Активность C3 по классическому пути		Активность C3 по альтернативному пути		Активность C3 по лектиновому пути	
	контрольная группа	работники каучукового цеха	контрольная группа	работники каучукового цеха	контрольная группа	работники каучукового цеха
Число исследованных лиц	19	31	19	31	19	31
Квартили, нг/мл						
25%	1300,1	815,85	1241,0	1171,75	1525,0	1565,0
50% (Me)	1463,8	1000,95	1442,0	1288,5	1620,0	1679,0
75%	1731,4	1078,1	1787,7	1581,25	1800,0	1781,5

При очередном профосмотре у рабочих утром натощак забирали кровь из локтевой вены, собирали в специальные центрифужные пробирки, давали ей свернуться при 4°C в течение 1 ч и центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку хранили при  $\approx 30^\circ\text{C}$  не более 1 месяца.

Определение активности проводили методом иммуноферментного анализа [30]. В качестве первичных антител к компоненту комплемента C3 были использованы поликлональные кроличьи антитела. Вторичными антителами являлись козы антигена, конъюгированные щелочной фосфатазой. Активность выражалась количеством распавшегося C3 (нг/мл) в течение часовой инкубации. Все измерения и расчеты проводили на автоматическом планшетном фотометре.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Graphpad Prism – расчет медианы, квартилей, тест Манна и Уитни, корреляционный анализ по Спирмену.

**Результаты и обсуждение.** Полученные данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха – Me (25 и 75%) (табл. 2). Результаты исследований показали статистически значимые различия активации комплемента по классическому пути у работников каучукового цеха по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий в активации комплемента по альтернативному и лектиновому пути в данных группах не наблюдалось. На рис. 1 и 2 дана характеристика дисперсий вышеотмеченных показателей в двух группах. Кроме



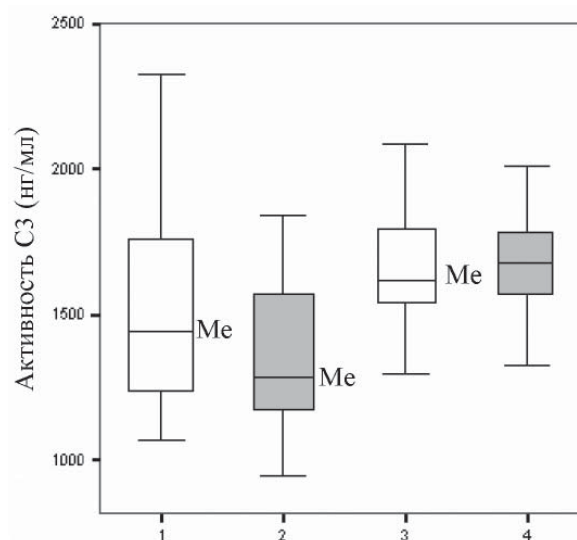
**Рис. 1. Диапазон распределения значений активности C3 по классическому пути активации комплемента у работников каучукового цеха и контрольной группы**  
Me – медиана, высота «коробки» – диапазон данных между 25 и 75% квартилями.  $p < 0,0001$

□ – контроль  
■ – рабочие каучукового цеха

того, у работников каучукового цеха практически не наблюдалось корреляции между активностью комплемента и такими факторами как стаж работы ( $r = 0,033$ ,  $p = 0,86$ ), возраст ( $r = 0,096$ ,  $p = 0,61$ ).

Химические реакции, лежащие в основе образования полимеров, могут идти по типу полимеризации или поликонденсации. Характер неблагоприятного действия продуктов синтеза полимерных соединений на организм работающих определяется в первую очередь токсичностью используемых мономеров. Большинство из них очень реактивны и биологически агрессивны. Обладая сходными химическими свойствами, виниловые мономеры обнаруживают сходство и по своему биологическому действию. Обладая повышенной летучестью, они могут вызывать развитие как острых, так и хронических интоксикаций.

Таким образом, обобщая данные литературы и результаты наших исследований, можно заключить, что хроническая интоксикация виниловыми мономерами, в частности, хлоропрепом, характеризуется значительным понижением активности компонента комплемента C3 по классическому пути в сыворотке крови рабочих по сравнению с контролем. Результаты альтернативного и лектинового пути активации комплемента свидетельствуют, что, вероятно, уровни компонентов комплемента C2 и C4 соответ-



**Рис. 2. Диапазон распределения значений активности C3 по альтернативному и лектиновому пути активации комплемента у работников каучукового цеха и контрольной группы**

□ – контроль  
■ – рабочие каучукового цеха  
1; 2 – альтернативный путь активации C3 ( $p = 0,18$ );  
3; 4 – лектиновый путь активации C3 ( $p = 0,87$ )  
Me – медиана; высота «коробки» – диапазон данных между 25 и 75% квартилями



ствуют значениям нормы. Кроме того, мы предполагаем, что угнетение активности классического пути активации, возможно, является результатом пониженного уровня C1, связанного с действием хлоропрена. Пониженный уровень C1 может привести к преципитации циркулирующих иммунных комплексов в тканях и воспалению. Образование иммунных комплексов – один из компонентов нормального иммунного ответа. Иммунные комплексы образуются при каждой встрече антител с антигеном и разрушаются мононуклеарными фагоцитами после активации комплемента. При избытке антигена (при длительной инфекции или аутоиммунном заболевании), недостаточности комплемента антитела теряют способность нейтрализовать антигены, вместо этого они образуют иммунные комплексы, которые оседают в тканях (этому способствуют факторы, повышающие проницаемость кровеносных сосудов) и вызывают там воспалительные реакции, чреватые повреждением тканей, например, системные заболевания, гломерулонефрит, васкулит и др. [31].

**Заключение.** Наблюдается значительное понижение активности комплемента по классическому пути активации в сыворотке крови работников каучукового цеха по сравнению с контрольной группой, связанное с хронической интоксикацией хлоропреном. Угнетение классического пути не влияет на активность C3 комплемента по альтернативному и лектиновому пути активации, что, вероятно, свидетельствует о нормальных уровнях компонентов комплемента C2 и C4 у работников завода. Практически отсутствует корреляция между активностью комплемента и факторами: стаж работы, возраст.

#### Список литературы

1. *Международный проект по ликвидации СОЗ: Обзор ситуации с СОЗ в Республике Армения/НПО Центр экологических исследований; Координатор Тадевосян А. – 2000. – [www.oecd.org/dataoecd/10/38/354486795.pdf](http://www.oecd.org/dataoecd/10/38/354486795.pdf)*
2. *Арилова Т.У., Меджидов А.В., Алибекова М.Г. и др. // Иммунология, 1991. – № 2. – С. 67-68.*
3. *Сибиряк С.В., Красилова И.А., Рябчинская Л.А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1992. – Т. 55. – № 4. – С. 46-49.*
4. *Tiefenbach V., Lange P. // Arch. Toxicol., 1980. – V. 45. – № 4. – P. 167-170.*
5. *Tiefenbach V., Hennighausen G., Lange P. // Zbl. Pharm., Pharmakother und Laboratoriumstagn., 1983. – V 122. – № 2. – P. 22.*
6. *Lin WQ, White KL Jr. // J. Toxicol. Environ. Health, 1993. – V. 39. – № 2. – P. 273-285.*
7. *Забродский П.Ф., Трошкин Н.М., Меркина С.М. и др. // Токсикологический вестник, 2004. – № 6. – С. 14-17.*
8. *Cabassi E. // Veterinary Research Communications, 2007. – V. 31. – № 1. – P. 115-120.*
9. *Savvas C. Makridesa // Department of Cell Biology, PRAECIS Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, Massachusetts, 1998. – V. 50. – № 1. – P. 59-88.*
10. *Makker S.P., Aikawa M. // A new model. Lab Invest., 1979. – № 41. – P. 45-49.*
11. *Ewers U., Stiller-Winkler R., Idel H. // Environ Res., 1982. – № 29. – P. 351.*
12. *Ayub S., Deb K., Sharma M. et al. // Current Science, 2001. – V. 80. – № 12. – P. 1592-1595.*
13. *Merrick B., Bruno E., Jennifer H. et al. // J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006. – № 318. – P. 792-802.*
14. *Markiewski M., Mastellos D., Tudoran R. et al. // J. Immunol., 2004. – № 173. – P. 747-754.*
15. *Matsushitaa M., Miyakawaa H., Tanakab A. et al. // Journal of Autoimmunity, 2001. – V. 17. – № 3. – P. 251-257.*
16. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – С. 219.*
17. *Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 608.*
18. *Куценко С.А. Основы токсикологии. Научно-методическое издание. – СПб: ООО Изд. Фолиант, 2004. – С. 720.*
19. *Ayub S., Deb K., Sharma M. et al. // Department of Biochemistry. – 2001. – V. 80. – № 12. – P. 1592.*
20. *Shiple J.M., Waxman D.J. // Toxicol. Appl. Pharmacol., 2006. – V. 213. – № 2. – P. 87-97.*
21. *Mayeno A.N., Yang R.S., Reisfeld B. // Sci. Technol., 2005. – V. 39. – № 14. – P. 5363-5371.*
22. *Gober M.D., Gaspari A.A. // Curr Dir Autoimmun., 2008. – № 10. – P. 1-26.*
23. *Aly M.A., Schreder P. // Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2008. – V. 15. – № 2. – P. 143-149.*
24. *Aninat C., Andre F., Delaforge M. // Food Addit. Contam., 2005. – V. 22. – № 4. – P. 361-368.*
25. *Wilson I.D., Nicholson J.K. // Xenobiotica, 2003. – V. 33. – № 9. – P. 887-901.*
26. *Unsworth D.J. // J. Clinical Pathology, 2008. – V. 61. – P. 1013-1017.*
27. *Worthley D.L., Bardy P.G., Mullighan C.G. // Intern. Med. J., 2005. – V. 35. – № 9. – P. 548-555.*
28. *Sjoholm A.G., Jonsson G., Braconier J.H. et al. // Mol. Immunol., 2006. – V. 43. – № 1-2. – P. 78-85.*
29. *Turner M.W. // Mol. Immunol., 2003. – V. 40. – № 7. – P. 423-429.*
30. *Doods A.W., Sim R.B. Complement. A practical approach. Practical Approach series. – Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press Inc., 1997. – P. 274.*
31. *Wen L., Atkinson J.P., Giclas P.C. // J. Allergy Clin. Immunol., 2004. – V. 113. – № 4. – P. 585-593.*

Переработанный экз. материалов поступил в редакцию 15.10.08.

V.A.Aivazyan<sup>1</sup>, D.S.Khlgatyan<sup>1</sup>, E.A.Arakelova<sup>1</sup>, L.A.Manukyan<sup>1</sup>, G.V.Tsakanova<sup>1</sup>, R.V.Badalyan<sup>2</sup>

## DEPRESSION OF THE COMPLEMENT ACTIVITY IN BLOOD SERUM OF WORKERS ENGAGED IN THE CHLOROPRENE RUBBER PRODUCTION

<sup>1</sup>Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences, Republic of Armenia<sup>2</sup>Medical Sanitary Room, Industrial Plant «NAIRIT», Erevan

Parameters of the immune status were studied in workers engaged in the production of chloroprene rubber and in people working in districts distant from the industrial part of the city. A method of immunofluorescent analysis was used to determine the complement activity applying conventional, alternative and lectin ways of activation. The outcome of the investigation revealed the depression of the conventional way of activation in workers occupied in the production of chloroprene rubber.

УДК 616-008.922.1-092:582.251.76

В.Г.Зайцев, Б.В.Меклеева, О.В.Островский

ДИЭТИЛДИТИОКАРБАМАТ НАТРИЯ, ПРОНИКАЮЩИЙ ИНГИБИТОР СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ, УСИЛИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИНФУЗОРИЙ *PARAMECIUM CAUDATUM* К ИНДУЦИРОВАННОМУ ОКИСЛИТЕЛЬНОМУ СТРЕССУ

Волгоградский государственный медицинский университет

Показано, что индукторы окислительного стресса NaOCl и реактивы Фентона снижают численность инфузорий *Paramecium caudatum*. Предварительная обработка инфузорий проникающим ингибитором супероксиддисмутазы значительно повышает их чувствительность к токсическому действию индукторов окислительного стресса.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, инфузории, гипохлорит натрия, гидроксильный радикал, супероксиддисмутаза.

**Введение.** В настоящее время инфузории широко используются в токсикологических исследованиях [1, 9]. Вероятно, это связано с тем, что парамеции обладают высокой чувствительностью к изменениям внешней среды. Известно, что многие токсические вещества способны вызывать развитие окислительного стресса в живых клетках [5, 6, 8]. Некоторые индукторы окислительного стресса могут проникать через плазматическую мембрану живых клеток и подавлять функциональную активность антиоксидантной системы. Так, например, диэтилдитиокарбамат натрия (ДЭДТК-Na) является эффективным ингибитором медь-содержащей и железо-содержащей супероксиддисмутазы (СОД) [7]. Снижение функциональной активности антиоксидантной системы способствует повышению чувствительности клеток к различным индукторам окислительного стресса [3]. Однако исследования подобного рода на простейших не проводили.

**Целью нашей работы** была оценка возможного влияния обработки клеток инфузорий ДЭДТК-Na на их жизнеспособность при индукции окислительного стресса различными источниками активных форм кислорода.

**Материалы и методы исследования.** Культуру клеток *Paramecium caudatum* (дикий штамм)

выращивали на среде Лозина–Лозинского [4] с добавлением дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в качестве источника питания. Клетки, взятые в стационарной фазе роста, инкубировали с ДЭДТК-Na в концентрациях 10 мкМ или 100 мкМ (30 мин), затем – с окислителями (45 мин). Для индукции окислительного стресса использовали: NaOCl (конечная концентрация 44 мкМ) и реактивы Фентона CuSO<sub>4</sub> (10 мкМ) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7,5 мкМ) или соль Мора (10 мкМ) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7,5 мкМ). Для оценки эффектов действия исследуемых веществ использовали выживаемость клеток, а также линейную скорость их движения. 100 мкл культуры распределяли в виде 6–10 капель на сухом стекле и окрашивали 100 мкл 0,05% спиртового раствора йода. Концентрацию живых клеток парамеций определяли подсчетом клеток под увеличительным стеклом +4,5 Д. Для повышения точности оценки количества и подвижности живых инфузорий была разработана специальная установка, состоящая из видоизмененной камеры Горяева, микроскопа и веб-камеры, которая позволяет подсчитывать число инфузорий, попадающих в поле зрения микроскопа, а так же их линейную скорость движения [2]. При оценке выживаемости за единицу принимали число клеток в интактной культуре (без

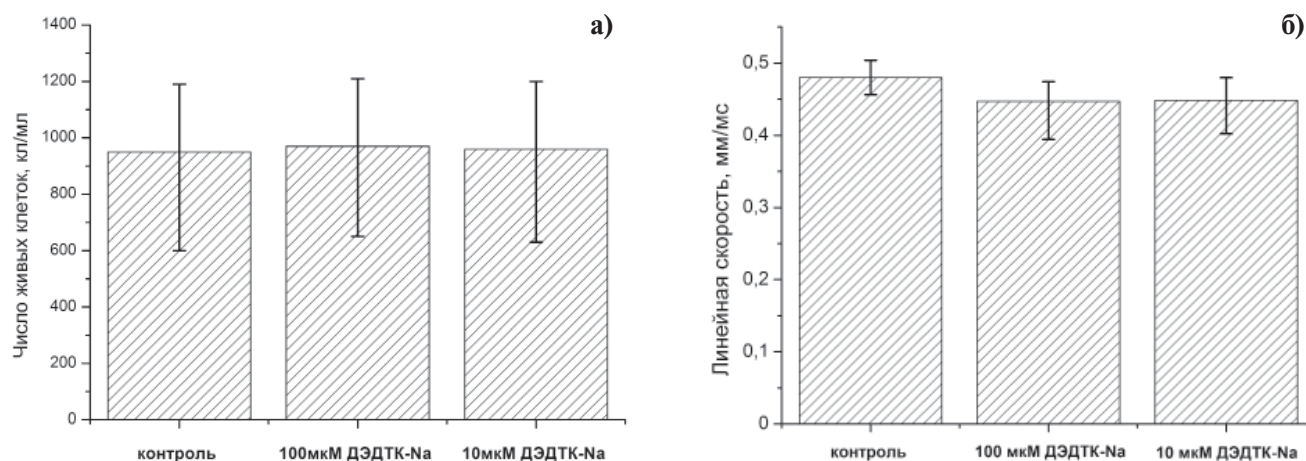


Рис. 1. Влияние обработки ДЭДТК-Na (время инкубации 30 мин) на численность интактных инфузорий *P. caudatum* в культуре (а) и скорость их движения (б). Усредненные данные представлены в виде медианы с указанием 95% ДИ

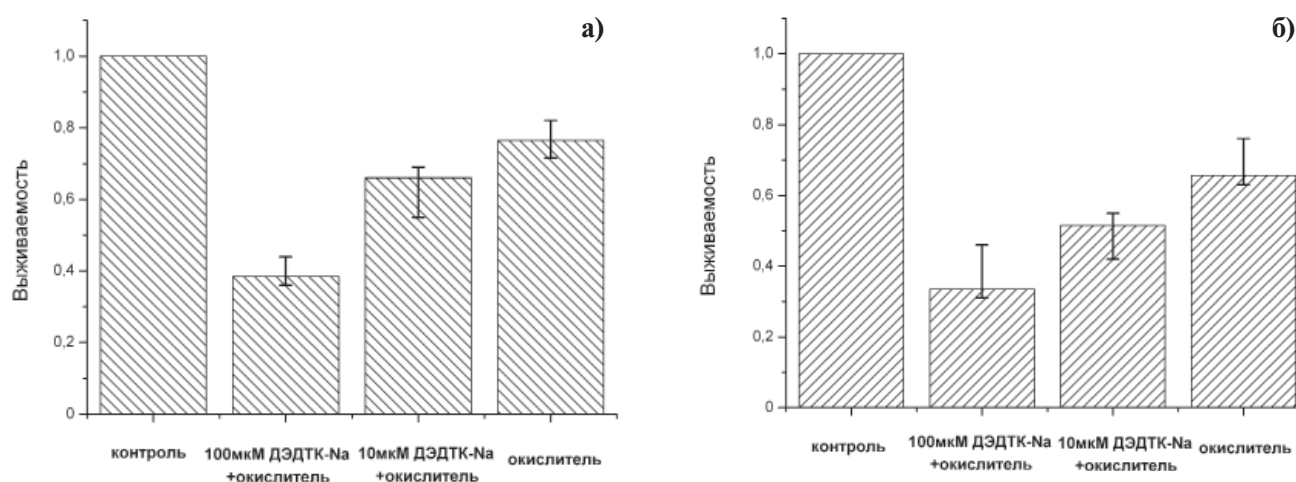


Рис. 2. Влияние прединкубации культуры *P. caudatum* с ДЭДТК-Na на выживаемость инфузорий в условиях индукции окислительного стресса реактивами Фентона состава 10 мкМ  $\text{CuSO}_4$  + 7,5 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (а) и 10 мкМ соли Мора + 7,5 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (б). Усредненные данные представлены в виде медианы с указанием 95% ДИ

индукции окислительного стресса). Статистическую значимость различий в величинах показателей между различными группами оценивали с использованием критерия Манна–Уитни; отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обобщенные данные представлены в виде медианы с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

**Результаты и обсуждение.** При выращивании инфузорий в интактных условиях ДЭДТК-Na в исследуемых концентрациях не проявил токсического действия. По нашим данным в отсутствие индукторов окислительного стресса ДЭДТК-Na в концентрациях 10 мкМ и 100 мкМ статистически значимо не влиял на рост и жизнеспособность инфузорий, а также не изменял скорость их движения (рис. 1). В то же время инфузории, подвергнутые действию ДЭДТК-Na, обладали существенно более высокой чувствительностью к действию окислителя по сравнению с интактными парамециями.

Индукция окислительного стресса  $\text{CuSO}_4$  +  $\text{H}_2\text{O}_2$  у инфузорий вызывала гибель относительно небольшой их части (рис. 2а). В то же время другой реактив Фентона, содержащий соль Мора, снижал выживаемость инфузорий достоверно сильнее (рис. 2б). Предварительная обработка инфузорий ДЭДТК-Na значительно повышала чувствительность парамеций к действию обоих вариантов реактива Фентона, продуцирующего гидроксильный радикал  $\cdot\text{OH}$ . Это изменение чувствительности зависело от концентрации ингибитора СОД. При действии 100 мкМ ДЭДТК-Na выживаемость инфузорий при окислительном стрессе была примерно в 1,5 раза ниже, чем при концентрации ДЭДТК-Na 10 мкМ.

$\text{NaOCl}$  оказался для парамеций существенно более токсичным соединением, чем  $\cdot\text{OH}$ . Степень выживаемости парамеций при действии  $\text{NaOCl}$  была в 2,5 раза ниже (рис. 3), чем при действии реагентов Фентона. Чувствительность инфузорий к действию  $\text{NaOCl}$ , как и в случае ре-



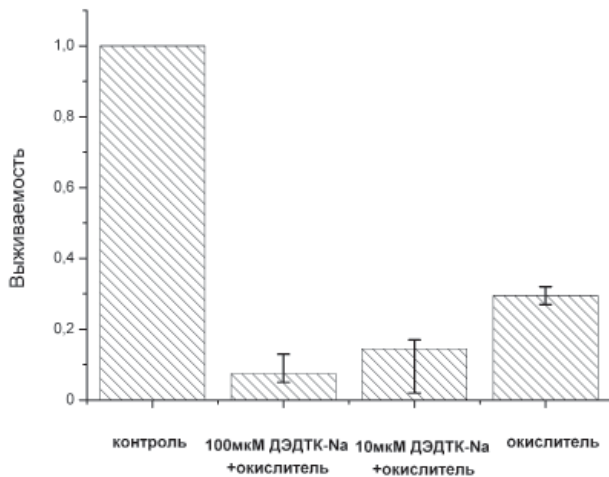


Рис. 3. Влияние прединкубации культуры *P. caudatum* с ДЭДТК-На на выживаемость инфузорий в условиях индукции окислительного стресса 44 мкМ NaOCI. Усредненные данные представлены в виде медианы с указанием 95% ДИ

активов Фентона, заметно усиливалась в присутствии ДЭДТК-На.

**Заключение.** Наши эксперименты показали, что инфузории *P. caudatum* достаточно чувствительны к индукции окислительного стресса, что выражается в гибели части клеток уже после 45 мин инкубации с микромолярными концентрациями источников активных форм кислорода.

Обработка парамеций проникающим ингибитором СОД, которая является одним из основных ферментов внутриклеточной антиоксидантной защиты, значительно снижает устойчивость клеток инфузорий к токсическому действию индукторов окислительного стресса. Инфузории, обработанные ДЭДТК-На, являются высокочувствительными к действию окислителей. Мы полагаем, что они могут служить перспективной и удобной моделью для изучения различных аспектов свободно-радикальной биологии и эффектов токсических веществ, механизм действия которых может быть связан с индукцией окислительного стресса.

### Список литературы

1. Ерошкин М.Ю. Модели, альтернативные использованию лабораторных животных в токсикологии. Достижения и проблемы. // Токсикол. вестн., 1999. — № 5. — С. 7-13.
2. Меклеева Б.В., Коваленко А.В. Эффекты индукторов окислительного стресса на клетки инфузорий *Paramecium caudatum* // Сб. работ XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине». — Казань, 2007.
3. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
4. Щеткина Т.Н., Лыков И.Н., Черемных Е.Г. Сравнительная характеристика чувствительности простейших одноклеточных организмов к отдельным факторам окружающей среды // Проблемы региональной экологии, 2007. — № 3. — С. 31-37.
5. Gallego A., Martin-Gonzalez A., Ortega D. et al. Flow cytometry assessment of cytotoxicity and reactive oxygen species generation by single and binary mixtures of cadmium, zinc and copper on populations of the ciliated protozoan *Tetrahymena thermophila* // Chemosphere, 2007. — V. 68. — № 4. — P. 647-661.
6. Larsen J. The influence of growth phase and culture conditions of *Tetrahymena* on effects of cadmium // Toxicology, 1989. — V. 58. — № 2. — P. 211-223.
7. Lushchak V., Semchyshyn H., Lushchak O. et al. Diethyldithiocarbamate inhibits in vivo Cu,Zn-superoxide dismutase and perturbs free radical processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* cells // Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005. — V. 338. — № 4. — P. 1739-1744.
8. Riediger S., Behrends A., Croll B. et al. Toxicity of the quinalphos metabolite 2-hydroxyquinoxaline: growth inhibition, induction of oxidative stress, and genotoxicity in test organisms // Environ. Toxicol., 2007. — V. 22. — № 1. — P. 33-43.
9. Seregina O.B., Uspenskaya S.I., Leonidov N.B. Primary evaluation of biological activity of polymorph drug modifications on protozoa // Eur. J. Pharm. Sci., 2000. — V. 11. — P. 116.

Материал поступил в редакцию 31.07.08.

V.G.Zaitsev, B.V.Mekleyeva, O.V.Ostrrovskiy

### SODIUM DIETHYLDITHIOCARBAMATE, A PENETRATING INHIBITOR OF SUPEROXIDE DISMUTAZA, ENHANCES SENSIBILITY OF INFUSORIA *PARAMECIUM CAUDATUM* TO THE INDUCED OXIDATIVE STRESS

Volgograd State Medical University

It is shown that inductors NaOCI of oxidative stress and Fenton reagents reduce the amount of infusoria *Paramecium Caudatum*. A preliminary treatment of infusoria with superoxide dismutaza penetrating inhibitor significantly enhances their sensibility to the toxic effect of oxidative stress inductors.



УДК [616.98:579.843.95]-07:616.151-092

Г.А.Афанасьева\*, Н.П.Чеснокова

## О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК В НАРУШЕНИЯХ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава

Патогенетическим фактором расстройств регионарного кровотока и микроциркуляции при чумной интоксикации, индуцируемой липополисахаридом (ЛПС) *Y. pestis*, является нарушение вязкости крови при различных скоростях сдвига, коррелирующее с тяжестью клинических проявлений патологии, активацией свободнорадикального окисления и формированием недостаточности антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** липополисахарид *Yersinia pestis*, вязкость крови, липопероксидация.

**Введение.** Высокоректогенным компонентом эндотоксина различных грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителя чумы, является липополисахарид (ЛПС), обладающий полимодальными биологическими эффектами в виде расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции, нарушений тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного гемостаза и развития циркуляторной гипоксии [4, 6, 10, 13, 14].

Установлено, что эфферентным звеном гипоксического некробиоза тканей является активация процессов липопероксидации (ЛПО), сопровождающаяся дестабилизацией цитоплазматических, митохондриальных и лизосомальных мембран, закономерными последствиями которой является нарушение функций клеток и развитие цитолиза [1-3, 11].

До настоящего момента остается неизученной роль недостаточности антирадикальной защиты клеток крови в механизмах нарушений реологических свойств, расстройств микроциркуляции при чумной ЛПС-интоксикации.

*Целью настоящей работы* явилось установление взаимосвязи между изменением интегративных показателей состояния реологических свойств крови при различных скоростях сдвига, а также состоянием активности антиоксидантной системы (АОС) крови, количеством эритроцитов и степенью выраженности нарушений стабильности их мембран в динамике чумной ЛПС-интоксикации.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проведены на стадиях ранних и тяжелых клинических проявлений чумной ЛПС-интоксикации, которые развивались, соответственно, спустя 1,5–2 и 4 ч после внутрибрюшинно-

го введения беспородным белым мышам обоего пола массой 18–20 г фракции ЛПС эндотоксина в дозе, эквивалентной  $DL_{50}$ . ЛПС приготовлен в ФГУЗ «Российский НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора из штамма *Yersinia pestis* 358/12 методом Вестфал-Людеритца и осажден смесью спирта и ацетона [6, 13]. Материал от 70 мышей, использованных в экспериментах, получали после декапитации животных в условиях лаборатории в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Для оценки состояния АОС системы крови исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) цельной крови, уровень витамина Е сыворотки крови, а также перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) общепринятыми спектрофотометрическими методами [5, 7, 12].

Количественные и качественные характеристики форменных элементов периферической крови изучены с помощью аппарата Sysmex K-1000.

Для изучения вязкости крови использован анализатор крови реологический (АКР-2, АОЗТ «Мелт», Россия). Оценка состояния реологических свойств крови проведена при различных скоростях сдвига (от 5 до  $300\text{ с}^{-1}$ ) с последующим расчетом индексов деформируемости (ИДЭ) и агрегации (ИАЭ) эритроцитов [9].

**Результаты и обсуждение.** При исследовании реологических свойств крови в экспериментах, проведенных спустя 1,5–2 ч после введения ЛПС белым мышам, было обнаружено снижение вязкости крови при всех скоростях сдвига ( $p < 0,001$ ) (рис. 1), а также ИДЭ ( $p < 0,001$ ) и ИАЭ ( $p < 0,001$ ).

Как известно, основными факторами, определяющими состояние реологических свойств крови являются количество эритроцитов, де-

\* фрагмент диссертационной работы

Показатели активности антиоксидантной системы крови при чумной ЛПС-интоксикации (доза ЛПС, эквивалентная DL<sub>50</sub>)

Показатель	Серия экспериментов	Контроль M±m	Стадия патологии	
			через 1,5–2 ч M±m	через 4 ч M±m
Каталаза (плазма), мккатал/мл		110,9±2,2	120,3±4,6	104,2±3,7
Каталаза (эритроциты), мккатал/мл		1288,4±36,8	1377,9±16,9**	1344,7±60,5
СОД (цельная кровь), усл.ед		356,8±3,7	389,9±5,7*	332,5±6,9*
α-Токоферол ед/мл, (сыворотка крови)		13,98±0,4	10,18±0,54*	7,44±0,59*
ПРЭ, %		4,54±0,08	20,67±0,28*	47,78±1,59*

Примечания. Звездочками отмечены достоверные различия с соответствующими показателями контрольной серии: \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,02$ . n = 15–20 во всех сериях экспериментов

формируемость их мембран, содержание высокомолекулярных белков, полисахаридов в крови, а также адгезивно-агрегационная способность клеток крови и эндотелия сосудов [9].

Касаясь механизмов развития выявленного нами феномена уменьшения вязкости крови при низких скоростях сдвига при чумной ЛПС-интоксикации, следует отметить, в соответствии с данными литературы, определенную патогенетическую значимость снижения коагуляционного потенциала крови, активации процессов фибринолиза и уменьшения уровня фибриногена [8].

Результаты проведенных нами экспериментальных исследований количественных сдвигов со стороны красной крови на стадии ранних клинических проявлений ЛПС-интоксикации, действительно, свидетельствуют о разви-

тии эритропении ( $p < 0,001$ ) (рис. 2), увеличении процента гемолизированных эритроцитов (табл.), что, безусловно, указывает на гемолитическое происхождение выявленной анемии.

В связи с этим очевидна важная роль обнаруженных нами количественных изменений со стороны эритроцитарного звена в нарушениях вязкости крови на ранней стадии чумной ЛПС-интоксикации.

Известно, что вязкостные свойства крови при высоких скоростях сдвига в значительной степени определяются не только количеством эритроцитов, но и состоянием структуры их мембран, способностью эритроцитов к адгезии, агрегации и деформируемости [9].

В проведенных нами ранее исследованиях в аналогичных условиях экспериментов установлено избыточное накопление в крови промежуточных продуктов ЛПО, обеспечивающих модификацию липидных и белковых компонентов цитоплазматических мембран клеток крови и эндотелия сосудов [2, 3].

В связи с этим не исключено, что обнаруженное нами снижение вязкости крови при средних и высоких скоростях при чумной интоксикации

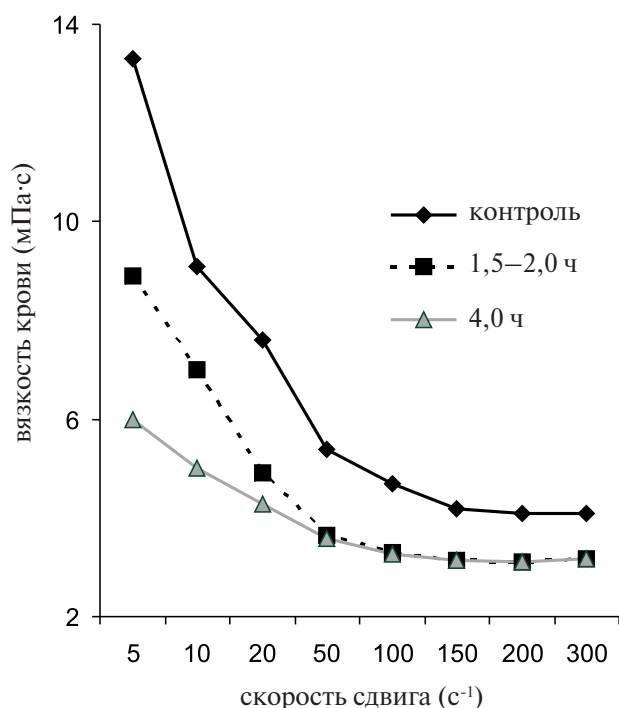


Рис. 1. Изменения вязкости крови у мышей в динамике чумной ЛПС-интоксикации (доза DL<sub>50</sub>)

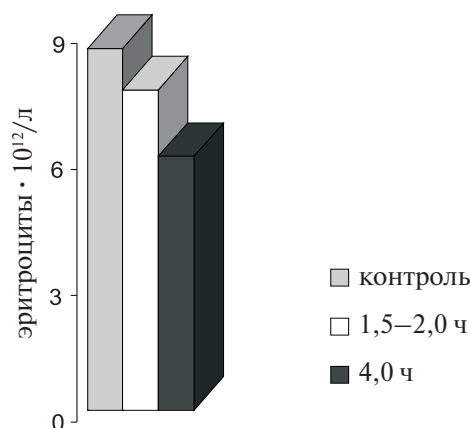


Рис. 2. Количество эритроцитов в крови мышей в динамике чумной ЛПС-интоксикации (доза DL<sub>50</sub>)

связано с дезорганизацией структуры эритроцитарных мембран на фоне активации ЛПО и недостаточности АОС клеток крови. Однако до настоящего момента в литературе мы не встретили данных, устанавливающих патогенетическую взаимосвязь между недостаточностью АОС крови и нарушением ее реологических свойств.

Как показали результаты проведенных нами далее исследований, дестабилизация эритроцитарных мембран и развитие гемолиза эритроцитов в ранний период интоксикации происходили на фоне уменьшения содержания  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови экспериментальных животных (табл.). Известно, что  $\alpha$ -токоферол является одним из неферментных антирадикальных факторов, способных нейтрализовать кислородные радикалы на этапах продолжения и разветвления цепей свободнорадикального окисления [1, 5].

В последующих экспериментах представлялось целесообразным установить, сохраняется ли выявленная нами закономерность взаимосвязи снижения вязкости крови при высоких и низких скоростях сдвига с недостаточностью антирадикальной защиты клеток крови по мере прогрессирования чумной ЛПС-интоксикации.

Как оказалось, утяжеление клинических проявлений патологии, развитие адинамии, лихорадки, цианоза, единичных летальных исходов экспериментальных животных спустя 4 ч после введения животным ЛПС в дозе, эквивалентной  $DL_{50}$ , коррелировало с дальнейшим снижением вязкости крови при низких и средних скоростях сдвига (рис. 1). Уменьшение перекисной устойчивости эритроцитов (табл.), ИДЭ ( $p < 0,001$ ), ИАЭ ( $p < 0,001$ ) закономерно сочеталось с прогрессирующей анемией ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Одновременно усугублялась недостаточность антирадикальной защиты клеток: снижалось содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови, уменьшалась активность СОД цельной крови, как по сравнению с таковыми показателями предыдущей стадии интоксикации, так и по сравнению с показателями группы контрольных животных (табл.).

Таким образом, одним из патогенетических факторов прогрессирующего снижения вязкости крови в динамике чумной ЛПС-интоксикации лежит недостаточность антирадикальной защиты клеток крови, в том числе эритроцитов, и развитие эритропении.

**Заключение.** Полученные нами результаты позволяют заключить, что к числу ведущих патогенетических факторов расстройств регионарного кровотока и микроциркуляции при чумной интоксикации, индуцируемой ЛПС *Y. pestis*, относятся снижение вязкости крови при различ-

ных скоростях сдвига, а также индексов деформируемости и агрегации эритроцитов, коррелирующее с тяжестью клинических проявлений патологии.

Эфферентным звеном цитопатогенных эффектов ЛПС чумного микроба является активация свободнорадикального окисления.

На ранней стадии чумной ЛПС-интоксикации возникает абсолютный дефицит  $\alpha$ -токоферола — неферментного фактора антирадикальной защиты клеток различной морфо-функциональной организации. По мере прогрессирования ЛПС-интоксикации присоединяется недостаточность активности СОД — одного из ферментов АОС клеток.

#### Список литературы

1. **Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю.** Активация свободнорадикального окисления — эфферентное звено типовых патологических процессов. — Саратов, 2006. — 177 с.
2. **Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П.** О роли активации процессов перекисного окисления липидов в патогенезе бактериального эндотоксикоза // *Ж. «Фундаментальные исследования»*, 2008. — № 3. — С. 53-56.
3. **Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Будник И.А.** О патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в механизмах нарушенных реологических свойств крови при бактериальном эндотоксикозе // *Ж. «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки»*, 2008. — № 1. — С. 3-8.
4. **Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. и др.** Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // *Журн. микробиол.*, 2004. — № 3. — С. 98-105.
5. **Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Г., Щербакова О.И.** Методы определения витамина Е в сыворотке крови // *Тер. архив.*, 1983. — № 6. — С. 76-78.
6. **Дальвадяц С.М., Белобородов Р.А.** Изучение токсических свойств антигена, изолированного из чумного микроба по методу Вестфал-Людеритца // *Проблемы особо опасных инфекций*, 1969. — № 2 (6). — С. 138-142.
7. **Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.** Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*, 1988. — № 1. — С. 16-19.
8. **Понукалина Е.В., Маслякова Г.Н., Ковалев В.И. и др.** Патогенез геморрагического синдрома при чумной интоксикации. — Саратов, 1990. — С. 9-20.
9. **Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др.** Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2000. — № 3 (3). — С. 5-12.
10. **Сварваль А.В., Ценева Г.Я., Шендерович О.А.** Липополисахарид иерсиний и его биологиче-

ская активность // Журн. микробиол., 2006. – № 3. – С. 100-104.

11. **Скулачев В.П.** Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соровский Образовательный Журнал, 2001. – Т. 7. – № 6. – С. 4-10.

12. **Fried R.** Enzymatic and non-enzymatic assay of Superoxide Dismutase // Biochemie, 1975. – V. 57. – P. 657-660.

13. **Luderitz O., Freudenberg M.A., Galanos C. et al.** Lipopolysaccharide of gram-negative bacteria // Curr. Top. Membr. Transport, 1982. – V. 17. – P. 79-134.

14. **Tapper H., Herwald H.** Modulation of hemostasis mechanisms in bacterial infections diseases // Blood, 2000. – V. 96. – № 7. – P. 2329-2337.

Материал поступил в редакцию 31.07.08.

G.A.Afanasyeva, N.P.Chesnokova

## ABOUT PATHOGENIC PART OF ANTIRADICAL CELL PROTECTION DEFICIENCY IN MECHANISMS OF BLOOD RHEOLOGY DISTURBANCES AT EXPERIMENTAL PLAGUE INTOXICATION

Saratov State Medical University

Pathogenic factor of disorders in regional blood flow and microcirculation at plague intoxication induced by lipopolysaccharide *Yersinia pestis* is a disturbance of blood viscosity at different shift rates, this disturbance correlating with intensity of clinical manifestations of pathology, activation of lipoperoxidation and emergence of antioxidant system insufficiency.

УДК 612.111.11.014.46:546.3

А.Р.Исуюев, Н.М.Абдуллаева, А.А.Батырмурзаева, К.С.Бекшоков

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КИСЛОТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ РЫБ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», Махачкала

Предлагается использовать гематологические показатели и кислотную резистентность в крови рыб в качестве чувствительного теста на загрязнение водной среды ионами тяжелых металлов.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, кровь, кислотная резистентность, рыбы.

**Введение.** Антропогенная химическая трансформация биосферы, выражающаяся в преобразовании вещества поверхностных оболочек планеты в результате производственной деятельности человека, приобретает глобальный характер. Ведущее место по масштабам загрязнения принадлежит водным экосистемам [5].

Многие повреждающие факторы при действии в малых, совместимых с жизнью дозах вызывают в организме нарушения, которые могут в той или иной степени компенсироваться за счет восстановительных, адаптивных реакций [1, 3].

**Материалы и методы исследования.** Основным объектом исследования были сеголетки (5–6 мес., массой 100–150 г.) обоего пола карпа (*Cyprinus carpio L.*), отловленные на Широкопольском рыбкомбинате в осеннее время (ноябрь 2006–2007 гг.) перед их переброской в зимовальные пруды.

Моделирование хронического загрязнения ацетатом свинца при концентрации 0,5 мг/дц<sup>3</sup> (ПДК для рыбохозяйственных водоемов 0,1 мг/дц<sup>3</sup>) [6]; кадмия при концентрации 1,0 мг/л (ПДК для рыбохозяйственных водоемов 0,05 мг/дц<sup>3</sup>) [6] проводили в аквариальных условиях. Хронический эксперимент проводили в течение 5, 15, 30, 40 суток. Контролем служили рыбы, помещенные в аквариумы с чистой водой.

Цитогематологические анализы проводили по следующим показателям: содержание гемоглобина, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы [4] и кислотная резистентность [7]. Статистическую обработку результатов проводили методом малой выборки по t-критерию Стьюдента [2] с использованием программы STATGRAPHICS. Различия полагали статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$  и ниже.



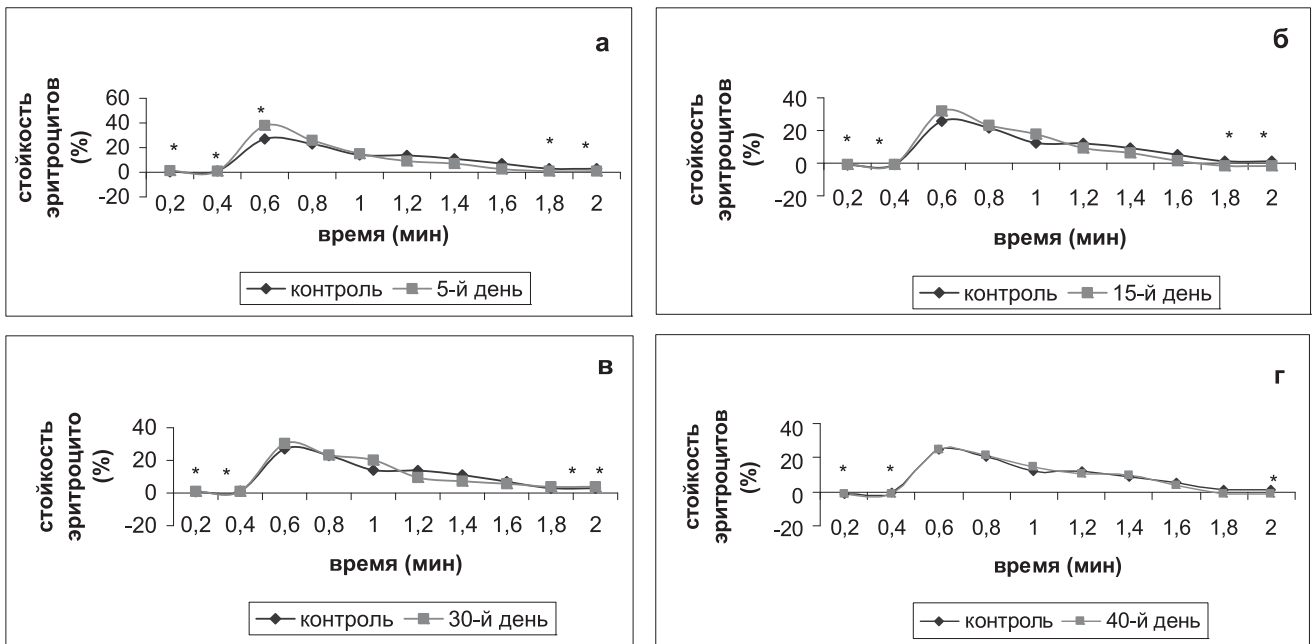


Рис. 1. Устойчивость эритроцитов сеголетков карпа к кислотному гемолизу при хроническом действии ацетата свинца

**Результаты и обсуждение.** Одним из критериев оценки действия токсических веществ на организм являются гематологические показатели. Уже на 5-е сутки наблюдали изменения количества гемоглобина: если при воздействии ацетата свинца имеет место незначительное повышение его уровня (на 4,7%), то при воздействии хлорида кадмия наблюдалось снижение на 6,3% по сравнению с контролем (табл.) ( $p < 0,001$ ).

На 15, 30 и 40-й дни воздействия исследо-

ванных токсикантов имело место более глубокое снижение уровня гемоглобина в крови рыб по сравнению с 5 сутками и контролем. Это снижение особенно значительно на 30-е сутки воздействия ацетата свинца (на 21,3 и 63,1% соответственно) и на 15-е сутки воздействия хлорида кадмия (на 37,5%).

На 5 и 15-е сутки воздействия ацетата свинца и хлорида кадмия происходило незначительное повышение количества эритроцитов в пери-

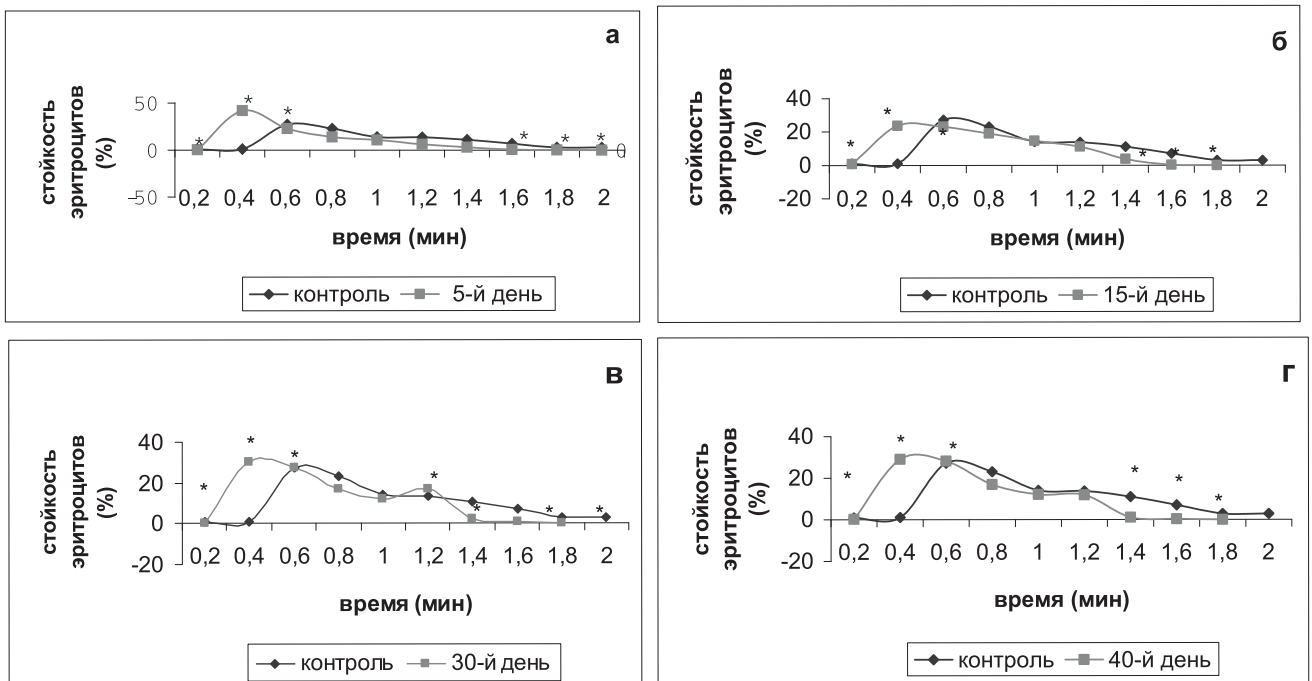


Рис. 2. Устойчивость эритроцитов сеголетков карпа к кислотному гемолизу при хроническом действии хлорида кадмия

**Содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов в крови сеголеток карпа при воздействии ионов тяжелых металлов ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Условия опыта		Гемоглобин, г/л	Эритроциты, млн/мкл	Лейкоциты, тыс/мкл	Моноциты, тыс/мл	Нейтрофилы, тыс/мл	Лимфоциты, тыс/мл	
контроль		64,0±2,00	1,78±0,04	30,40±1,01	1,67±0,33	0,67±0,03	82,53±1,85	
Ацетат свинца, 0,5 мг/л	Дни воздействия	5	67,0±2,01 $p > 0,05$	2,04±0,03 $p < 0,05$	31,5±1,33 $p > 0,05$	1,69±0,33 $p > 0,05$	1,43±0,75 $p > 0,05$	85,72±1,94 $p > 0,05$
		15	57,0±1,82 $p > 0,05$	2,00±0,03 $p < 0,05$	28,80±0,21 $p < 0,01$	2,00±0,58 $p > 0,05$	1,00±0,58 $p > 0,05$	78,57±0,62 $p > 0,05$
		30	50,0±0,61 $p < 0,001$	1,70±0,03 $p > 0,05$	30,37±0,42 $p > 0,05$	1,33±0,03 $p > 0,05$	0,67±0,03 $p > 0,05$	78,77±0,59 $p > 0,05$
		40	53,0±0,64 $p < 0,01$	1,56±0,03 $p < 0,05$	29,47±0,28 $p > 0,05$	0,00 $p < 0,001$	1,00±0,01 $p < 0,05$	82,10±0,06 $p > 0,05$
Хлорид кадмия, 1,0 мг/л	Дни воздействия	5	60,0±0,82 $p > 0,05$	2,13±0,03 $p < 0,05$	30,37±1,06 $p > 0,05$	1,69±0,33 $p > 0,05$	1,39±0,67 $p > 0,05$	83,8±0,07 $p > 0,05$
		15	40,0±0,46 $p < 0,001$	2,03±0,04 $p < 0,05$	28,46±0,47 $p < 0,05$	1,67±0,67 $p > 0,05$	1,67±1,2 $p > 0,05$	75,17±0,79 $p < 0,01$
		30	52,0±1,78 $p < 0,001$	1,61±0,04 $p < 0,05$	31,33±1,29 $p > 0,05$	1,00±0,58 $p > 0,05$	1,67±0,03 $p > 0,05$	82,03±0,98 $p > 0,05$
		40	53,0±2,0 $p < 0,001$	1,34±0,04 $p < 0,05$	27,83±0,52 $p < 0,01$	1,67±0,03 $p > 0,05$	2,00±0,58 $p < 0,05$	79,57±0,35 $p > 0,05$

ферической крови сеголеток карпа (табл.). На 30 и 40-й — дни воздействия токсикантов наблюдалось снижение их уровня и больше всего (на 24,7%) на 40-е сутки воздействия хлорида кадмия ( $p < 0,05$ ).

Определенные изменения были отмечены нами и в содержании элементов белой крови рыб. Однако во все периоды воздействия ацетата свинца и хлорида кадмия снижение уровня лейкоцитов незначительно и оно статистически недостоверно относительно контроля. Лейкоциты исследованных нами рыб представлены тремя типами клеток: нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами. При воздействии ацетата свинца существенное накопление нейтрофилов в крови сеголеток карпа происходило на 5-е сутки (в 2,1 раза выше контроля). Хлорид кадмия также вызывал накопление нейтрофилов в крови рыб. При этом в отличие от ионов  $Pb^{2+}$ , ионы  $Cd^{2+}$  обладали хроноконцентрационным действием: накопление нейтрофилов находилось в прямой зависимости от времени экспозиции в среде с токсикантом, достигая максимума на 40-е сутки (в 3 раза выше контроля) (табл.).

Воздействие ацетата свинца не вызывало существенных сдвигов в содержании моноцитов на 5-е сутки. На 15-е сутки экспозиции рыб в среде с ионами  $Pb^{2+}$  уровень моноцитов повышался на 19,8%, снижаясь на 20,4 и 37,1% на 30 и 40-е сутки соответственно.

При воздействии хлорида кадмия снижение количества моноцитов на 41,1% происходило на 30-е сутки.

Полученные данные показывают, что кровь сеголеток карпа, так же как и других предста-

вителей карповых, имеет лимфоцитарный профиль. Обращает на себя внимание постоянство количества лимфоцитов в крови сеголеток карпа и двухлеток красноперки при воздействии ионов  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ . Изменение показателей периферической крови наиболее тонко отражает реакцию кроветворных органов на воздействие различных факторов среды на организм рыб [8, 9].

Метод кислотных эритрограмм позволяет группировать морфологически однородные эритроциты по их возрастному составу. Распределение эритроцитов по стойкости зависит от физико-химического состава мембран.

Как видно из рис. 1 и 2, эритрограмма контрольных сеголеток карпа одновершинна и ее пик приходится на 0,6 мин. В этой точке гемолизу подвергается около 27,15% эритроцитов. Продолжительность эритрограммы контрольных рыб составляет 1,8 мин. Размах основания пика составил 0,4 мин. Одновершинность эритрограммы указывает на относительную однородность популяции, соответствующей нормобластическому типу кроветворения. Длительность гемолиза после наступления пика занимает 1,2 мин.

Воздействие токсикантов существенно отражается на эритрограмме рыб. При этом менее значимые изменения наблюдаются при хроническом воздействии ацетата свинца (рис. 1). На 5-й день воздействия ацетата свинца эритрограмма сеголеток карпа сходна с таковой контрольных рыб как по продолжительности гемолиза (2,0 мин), положению пика (0,6 мин), так и по размаху (1,4 мин). Однако в отличие от контроля увеличивается число эритроцитов, подвергшихся гемолизу, от 0,6 до 38,13%.

По мере пролонгирования действия ацетата свинца изменения в качественном составе эритроцитов становятся более выраженными. Уже на 15-й день наблюдается смещение пика гемолиза; происходит понижение стойкости и увеличение количества разрушенных эритроцитов до 80,35%. На 30 и 40-е дни экспозиции рыб в среде с ацетатом свинца наблюдается растянутость правого крыла эритрограммы, что, по-видимому, является следствием притока в сосудистое русло эритроцитов с высокой резистентностью и указывает на компенсаторный характер реакции кровяной системы.

Воздействие хлорида кадмия (1 мг/л) приводит к значительному перераспределению популяций эритроцитов (рис. 2). Степень обнаруженных изменений зависит от времени экспозиции рыб в среде токсиканта. На 5-й день опыта основная часть эритроцитов (64,71%) разрушается в первые 0,6 мин. На 15-й день эксперимента наблюдается смещение эритрограммы в правую сторону и ее размах длится 1,6 мин. На 30-й день воздействия хлорида кадмия наблюдается аналогичная растянутость эритрограммы в правую сторону. Длительность эритрограммы составляет 1,8 мин. При этом гемолизу подвергается 96,89% эритроцитов. На 40-й день экспозиции рыб в среде с хлоридом кадмия имеет место ранний гемолиз эритроцитов и на 1,4 мин почти все эритроциты (99,18%) подвергаются разрушению.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неодинаковой чувствительности эритроцитов к кислотному гемолизу под влиянием ионов  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ . Выявлена относительно более высокая устойчивость эритроцитов сеголеток карпа к кислотному гемолизу при длительном воздействии ацетата свинца, что, по-видимому, можно связать с тем, что ионы  $Pb^{2+}$  менее токсичны, чем ионы  $Cd^{2+}$ . Под влиянием ионов  $Cd^{2+}$  наблюдаются более значительные изменения качественного состава эритроцитарной популяции.

Сокращение продолжительности гемолиза, исчезновение популяций высокочувствительных и сверхчувствительных эритроцитов из кровяного русла, увеличение доли высоко- и среднестойких эритроцитов при воздействии  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  свидетельствуют о «старении» популяции эритроцитов, которое может явиться следствием деструктивных процессов, возникающих в эритроцитарной мембране под влиянием изученных токсикантов.

Надо отметить, что использованные концентрации солей свинца, кадмия остролетального эффекта не вызывали.

**Выводы.** 1. При хроническом воздействии ацетата свинца, хлорида кадмия в течение 30–40 суток происходит снижение уровня гемоглобина

и эритроцитов в периферической крови сеголеток карпа.

2. Обнаружено постоянство количества лимфоцитов в крови рыб при воздействии ионов  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ .

3. При воздействии ацетата свинца, хлорида кадмия наблюдается полиморфоядерный лейкоцитоз – увеличение количества нейтрофилов, а также моноцитов.

4. Под влиянием токсикантов происходит снижение кислотной резистентности эритроцитов и их «старение», которое выражается в накоплении в крови средне- и высокостойких эритроцитов и исчезновении из сосудистого русла высокочувствительных к кислотному гемолизу эритроцитов, а также существенным сокращением времени гемолиза. Чувствительность эритроцитов к кислотному гемолизу под влиянием ионов  $Pb^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  неодинакова.

#### Список литературы

1. **Абдусаматов А.С., Абдурахманов Г.М., Картюк М.И.** Современное состояние и эколого-экономические перспективы развития рыбного хозяйства в Западно-Каспийском регионе России. – М: Наука, 2004. – 497 с.
2. **Лакин Г.Ф.** Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
3. **Линник П.Н., Искра И.В.** Кадмий в поверхностных водах: содержание, формы нахождения, токсическое действие // Гидробиол. журн., 1997. – Т 33. – № 6. – С. 72-87.
4. **Луговская С.А.** Лабораторная гематология // Лаборатория, 2001. – № 2. – С. 2-3.
5. **Папина Т.С.** Транспорт и особенности распределения тяжелых металлов в речных экосистемах. – Новосибирск: Наука, 2001. – серия «Экология». – Вып. 62. – 58 с.
6. **Перечень рыбохозяйственных нормативов: предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентированно-безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение.** – М.: изд-во ВНИРО, 1999. – 304 с.
7. **Терсков И.А., Гутельзон И.И.** Метод кислотных эритрограмм // Биофизика, 1957. – Т. 2. – Вып. 2. – С. 259-266.
8. **Gopal V., Parvathys S., Balasubramanian P.R.** Effect of heavy metals on the brood protein biochemistry of the fish *Cyprinus carpio* and its use as a bioindicator of pollution stress // Environ. Monit. and Assess., 1997. – V. 15. – № 12. – P. 117-124.
9. **Serpunin G.G., Lihaceva O.A., Tzehiatowski R. et al.** Blood parameters of carp /*Cyprinus carpio* L./ kept in heated water culture at different feeding regimes / act scientiarum pulonorum // Piscaria, 2002. – 1 (2). – P. 121-128.

Материал поступил в редакцию 07.08.09.

A.R.Isuyev, N.M.Abdullayeva, A.A.Batyrmurzayeva, K.S.Bekshokov

## STUDY OF HEMATOLOGICAL INDICATORS AND ACIDIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES IN FISH AT CHRONIC EXPOSURE TO HEAVY METALS

Dagestan State University, Makhachakala

It is proposed to use hematologic indicators and acidic resistance in fish blood as a sensibility test for pollution of the aquatic medium by ions of heavy metals.

УДК 595.3+504.4.054:665.6

И.И.Томилина<sup>1</sup>, Л.В.Михайлова<sup>2</sup>, Г.Е.Рыбина<sup>2</sup>, Т.Г.Акатьева<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕННЫХ НЕФТЕПРОДУКТАМИ ДОННЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НА ПЛАНКТОННЫХ И БЕНТОСНЫХ РАКООБРАЗНЫХ

<sup>1</sup>Институт биологии внутренних вод им. И.Д.Папанина РАН, пос. Борок, Ярославская обл.<sup>2</sup>Тюменская государственная сельскохозяйственная академия

Установлены летальные, сублетальные и пороговые концентрации нефтепродуктов в донных отложениях для 4 видов ракообразных (*Hyalella azteca*, *Gmelinoides fasciatus*, *Ceriodaphnia affinis*, *Daphnia magna*). Максимально допустимая концентрация нефти – 0,1 г/кг. Используемые в эксперименте виды располагались в следующем порядке от менее устойчивого к действию загрязненных нефтепродуктами донных отложений к более устойчивому: *H. azteca* > *G. fasciatus* > *C. affinis* > *D. magna*.

**Ключевые слова:** нефтепродукты, донные отложения, токсичность.

**Введение.** Донные отложения (ДО) как один из основных компонентов водной экосистемы играют важную роль в ее функционировании [2]. Это и место обитания бентосных организмов, и источник пищи для многих гидробионтов и бентосоядных рыб, и среда, депонирующая загрязняющие вещества. Степень накопления токсических веществ (особенно органических) может быть столь высока, что они полностью подавляют процесс самоочищения в придонном слое воды [1]. Известно, что токсикологическая ситуация в водоемах определяется накоплением токсикантов в грунтах и гидробионтах, и водоем может быть опасно загрязнен даже при минимальных (ниже ПДК) концентрациях конкретного вещества в воде [2, 7].

Регламентация загрязнения ДО становится все более актуальной [4], поскольку постоянно увеличивается поступление загрязняющих веществ с площади водосбора и при непосредственном попадании их в водоем, что создает возрастающую угрозу водным экосистемам и человеку как потребителю воды и рыбы.

Нефтяное загрязнение, которое по масштабам и опасности для биоты стоит на одном из первых мест, является наиболее сложным и трудно интерпретируемым по последствиям ввиду его многокомпонентности и многообразия миграционных форм [4, 6]. Экспериментальные данные, характеризующие влияние за-

грязненных нефтью ДО на пресноводных гидробионтов, весьма ограничены [5, 7].

**Цель работы** – установить уровни содержания нефтепродуктов, аккумулированных в ДО, вызывающие изменения биологических параметров пресноводных бентосных и планктонных ракообразных в условиях хронического эксперимента.

**Материал и методы исследований.** Для лабораторных экспериментов использовали илистый песок (соотношение ил : песок – 1 : 1, потери при прокаливании – 1%,  $C_{\text{общ}}$  – 0,8%,  $C_{\text{орг}}$  – 0,7%,  $N_{\text{общ}}$  – 0,1%,  $P_{\text{общ}}$  – 0,06%). В слегка увлажненный грунт вносили сырую нефть из расчета 2 и 50 мл на 1 кг сухого грунта. Смесь тщательно перемешивали, распределяли по дну кристаллизационных чашек и заливали отстоянной водопроводной водой в соотношении 1:4. После определения остаточного содержания нефти грунт использовали для приготовления серии разведений (0,01–20,0 г/кг сухой массы). Уровни содержания нефтяных углеводородов (НУВ) в опытных вариантах определяли ИК-спектрометрическим методом на анализаторе нефтепродуктов АН-2 [3].

В качестве тест-организмов были выбраны ракообразные, обладающие разной чувствительностью к загрязняющим веществам, аккумулированным в ДО и обитающие в разных биотопических условиях. Это планктонные рачки *Cerio-*



*daphnia affinis*, *Daphnia magna* Straus и нектобентические организмы *Hyalella azteca* Saussure и *Gmelinoidea fasciatus* Stebbing. Тестирование осуществляли в соответствии с общепринятыми методиками [8-10]. Регистрируемые показатели – выживаемость, изменение линейных размеров тела и плодовитость. За сутки до начала опыта грунты с заданной концентрацией нефти хорошо перемешивали и пробу (200 мл) помещали в 1-литровый стакан, добавляя отстоянную водопроводную воду до отметки 1 л. На следующий день в стакан вносили по 20 амфипод до 5 мм длиной или 20 новорожденных рачков.

Для оценки степени десорбции нефти из загрязненных ДО и токсичности придонного слоя воды, а также участия в этом процессе организмов бентоса, проводили 2 серии опытов:

1 – в емкостях с водой и ДО содержали только дафний *D. magna*,

2 – в емкостях с водой и ДО – дафний и личинки хирономид *Chironomus plumosus*.

В каждый сосуд (контроль и опыт) помещали по 20 рачков (1 серия), 20 рачков и 20 хирономид (2 серия). Регистрировали выживаемость и плодовитость *D. magna* и выживаемость *Ch. plumosus*.

Опыты проводили в непроточных условиях, в 3-кратной повторности. В ходе эксперимента поддерживали оптимальные условия среды: температура воды  $21 \pm 3^\circ\text{C}$ , pH 7,5–8,0, содержание растворенного кислорода 6,0–7,5 мг/л. Контролем служил заиленный песок с исходным содержанием углеводов не более 0,02 г/кг сухой массы.

Данные представляли в виде средних значений и их ошибок ( $\pm$ ). Результаты обрабатывали статистически, используя метод дисперсионного анализа (ANOVA) и процедуру LSD-теста при уровне значимости  $p = 0,05$  [11].

**Результаты и обсуждение.** Оценка токсичности ДО, загрязненных нефтепродуктами, показала, что гибель 100% амфипод *H. azteca* зарегистрирована при содержании нефти в ДО – 8,8 и 21,5 г/кг (табл. 1). При экспозиции 14 суток в остальных концентрациях не отмечено достоверных отличий выживаемости животных. Увеличение времени экспозиции до 28 суток приводило к большей смертности амфипод *H. azteca*, хотя достоверные отличия от контроля наблюдали при концентрации 1,25 г/кг сухой массы.

Байкальский бокоплав *G. fasciatus* более устойчив к действию загрязненной нефтью донных отложений. 100% гибель тест-организмов зарегистрирована при содержании нефтепродуктов 21,5 г/кг, при уровне содержания 8,8 г/кг сухой массы гибель достигала 50%. Выживаемость *G. fasciatus* за 28 суток была выше, чем выживаемость *H. azteca* (табл. 1).

Достоверное снижение выживаемости цериодафний отмечено при экспонировании в течение 30 суток на грунтах с концентрацией НУВ 8,8 и 21,5 г/кг сухой массы (табл. 1). Гибель рачков *D. magna*, превышающая допустимый методикой 20% уровень, отмечена лишь в максимальной концентрации 53,7 г/кг сухой массы при экспозиции 30 суток (табл. 2).

Аккумулированная в грунтах нефть влияла и на рост тест-организмов. Достоверное уменьшение размеров тела *H. azteca* при экспонировании в течение 14 суток на загрязненных грунтах происходило, начиная с концентрации 0,23 г/кг (табл. 1). Увеличение времени экспозиции до 28 суток приводило к снижению размеров тела *H. azteca*, начиная с уровня содержания 0,17 г/кг. Несмотря на достоверное уменьшение размеров тела *H. azteca* при концентрациях 0,17–1,25 г/кг, достоверное снижение веса животных наблюдали лишь в последнем варианте ( $0,10 \pm 0,02$  при контрольных значениях  $0,161 \pm 0,03$  мг). Линейные размеры *G. fasciatus* достоверно отличались от контрольных значений лишь при содержании НУВ 8,8 г/кг и экспозиции 28 суток (табл. 2).

Токсический эффект нефти проявлялся и в снижении репродуктивной функции тест-организмов. Установлено, что число молодежи на 1 самку *H. azteca* (экспозиция 40 суток) при низких уровнях содержания нефти (0,04 г/кг) было достоверно выше контрольных значений ( $9,2 \pm 2,6$  и  $5,7 \pm 2,1$  соответственно). С увеличением концентрации плодовитость животных снижалась. При содержании НУВ 0,23–1,25 г/кг зарегистрировано достоверное отличие от контроля –  $2,2 \pm 1,3$  и  $0,5 \pm 0,1$  экз на 1 самку соответственно. Количество молодежи *D. magna* за весь период наблюдения у подопытных рачков в концентрациях 10–53,7 г/кг достоверно отличалось от контрольных значений, снижение достигало 27–96% (табл. 2).

Таким образом, токсикологические параметры распределились следующим образом: летальные концентрации ( $CL_{50}$ ) нефтяных углеводов, аккумулированных в донных отложениях: *H. azteca* – 0,23; *G. fasciatus* – 1,25; *C. affinis* – 14,5, *D. magna* – 29,3 г/кг сухой массы; сублетальные концентрации: *H. azteca* – 0,06–0,17; *G. fasciatus* – 0,06–0,23; *C. affinis* – 0,04–1,25, *D. magna* – 0,08–0,4 г/кг. Среди рассмотренных показателей наиболее чувствительный – изменение линейных размеров тела амфипод. Достоверное снижение темпов роста амфипод происходило при 0,17 г/кг, следовательно, по показателям жизнедеятельности ракообразных максимально допустимая концентрация нефти в ДО равна 0,1 г/кг сухой массы.

Таблица 1

## Влияние загрязненных нефтепродуктами ДО на выживаемость и линейные размеры тест-объектов

Содержание нефтепродуктов в ДО, г/кг сухой массы	<i>Hyalella azteca</i>				<i>Gmelinoides fasciatus</i>				<i>Ceriodaphnia affinis</i>	
	выживаемость, %		линейные размеры, мм		выживаемость, %		линейные размеры, мм		выживаемость, %	
	14 сут	28 сут	14 сут	28 сут	14 сут	28 сут	14 сут	28 сут	14 сут	28 сут
0,04	89,0±5,0 <sup>b</sup>	80,0±10,0 <sup>b</sup>	2,7±0,1 <sup>b</sup>	4,9±0,3 <sup>b</sup>	87,0±7,5 <sup>b</sup>	84,0±10,0 <sup>b</sup>	6,5±0,2 <sup>b,c</sup>	7,1±0,2 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>
0,06	78,0±5,0 <sup>b</sup>	80,0±10,0 <sup>b</sup>	2,6±0,1 <sup>b</sup>	4,4±0,4 <sup>b</sup>	85,0±5,0 <sup>b</sup>	84,0±5,0 <sup>b</sup>	6,3±0,5 <sup>b</sup>	6,8±0,2 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>
0,1	84,0±5,0 <sup>b</sup>	72,0±5,0 <sup>b</sup>	2,5±0,2 <sup>b</sup>	4,3±0,5 <sup>b</sup>	85,0±5,0 <sup>b</sup>	84,0±5,0 <sup>b</sup>	6,0±0,5 <sup>b</sup>	6,8±0,3 <sup>b</sup>	97,5±2,5 <sup>b</sup>	97,5±2,5 <sup>b</sup>
0,17	78,0±2,5 <sup>b</sup>	55,0±10,0 <sup>b</sup>	2,6±0,1 <sup>b</sup>	4,0±0,2 <sup>ab</sup>	79,0±7,5 <sup>b</sup>	70,0±17,5 <sup>b</sup>	5,6±0,4 <sup>b</sup>	6,6±0,3 <sup>b</sup>	96,0±3,0 <sup>b</sup>	96,0±3,0 <sup>b</sup>
0,23	68,0±5,0 <sup>b</sup>	50,0±10,0 <sup>b</sup>	2,1±0,2 <sup>a</sup>	3,9±0,2 <sup>a</sup>	70,0±10,0 <sup>b</sup>	60,0±10,0 <sup>b</sup>	5,0±0,2 <sup>b</sup>	6,4±0,1 <sup>b</sup>	90,0±5,0 <sup>b</sup>	90,0±5,0 <sup>b</sup>
1,25	62,0±2,5 <sup>b</sup>	55,0±5,0 <sup>a</sup>	1,8±0,1 <sup>a</sup>	3,8±0,1 <sup>a</sup>	62,0±5,0 <sup>a</sup>	50,0±15,0 <sup>b</sup>	5,0±0,1 <sup>a</sup>	6,2±0,4 <sup>b</sup>	80,0±10,0 <sup>b</sup>	80,0±10,0 <sup>b</sup>
8,8	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	-	-	50,0±5,0 <sup>a</sup>	54,0±7,5 <sup>b</sup>	4,8±0,4 <sup>a</sup>	5,8±0,3 <sup>ab</sup>	64,5±10,0 <sup>a</sup>	64,5±10,0 <sup>a</sup>
21,5	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	-	-	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	-	-	30,0±5,0 <sup>a</sup>	30,0±5,0 <sup>a</sup>
контроль	90,0±10,0 <sup>b</sup>	76,0±14,0 <sup>b</sup>	2,6±0,1 <sup>b</sup>	5,0±0,3 <sup>b</sup>	85,0±7,5 <sup>b</sup>	80,0±19,0 <sup>b</sup>	5,4±0,6 <sup>b</sup>	7,0±0,2 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>	100±2,5 <sup>b</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2: <sup>a, b</sup> – разные буквенные надстрочные индексы в каждом столбце указывают на достоверные различия при уровне значимости;  $p = 0,05$  (ANOVA, LSD-тест)

Таблица 2

Влияние загрязненных нефтепродуктами ДО на выживаемость и плодовитость *Daphnia magna* при разных условиях

Содержание нефтепродуктов в ДО, г/кг сухой массы	Выживаемость <i>D. magna</i>						Общее число молоди <i>D. magna</i> , экз.					
	экспозиция – 20 сут		экспозиция – 30 сут		экспозиция – 20 сут		экспозиция – 20 сут		экспозиция – 30 сут		экспозиция – 30 сут	
	I вариант	II вариант	I вариант	II вариант	I вариант	II вариант	I вариант	II вариант	I вариант	II вариант	I вариант	II вариант
0,4	95,0±2,9 <sup>b</sup>	96,7±2,4 <sup>b</sup>	93,3±3,3 <sup>b</sup>	93,3±3,4 <sup>b</sup>	263,7±74,3 <sup>b</sup>	226,0±45,2 <sup>a</sup>	135,3±30,5 <sup>b</sup>	263,0±53,1 <sup>b</sup>	157,0±39,1 <sup>b</sup>	362,3±105,6 <sup>b</sup>	-	-
1,7	93,3±3,3 <sup>b</sup>	98,3±1,7 <sup>b</sup>	91,7±3,7 <sup>b</sup>	91,7±3,7 <sup>b</sup>	65,3±14,7 <sup>a</sup>	236,7±89,4 <sup>a</sup>	216,7±13,9 <sup>b</sup>	157,0±39,1 <sup>b</sup>	362,3±105,6 <sup>b</sup>	-	-	-
10,0	80,0±5,8 <sup>ab</sup>	88,3±4,4 <sup>b</sup>	70,0±7,1 <sup>a</sup>	88,3±4,4 <sup>b</sup>	44,0±28,2 <sup>a</sup>	251,3±30,1 <sup>a</sup>	6,7±3,0 <sup>a</sup>	362,3±105,6 <sup>b</sup>	-	-	-	-
53,7	40,0±10,0 <sup>a</sup>	46,7±9,4 <sup>a</sup>	31,7±10,7 <sup>a</sup>	0±0,1 <sup>a</sup>	6,7±1,8 <sup>a</sup>	45,0±8,7 <sup>a</sup>	7,0±2,7 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
Контроль	100,0±0,3 <sup>b</sup>	100,0±0,3 <sup>b</sup>	100,0±0,3 <sup>b</sup>	100,0±0,3 <sup>b</sup>	171,0±65,1 <sup>b</sup>	366,3±42,3 <sup>b</sup>	156,7±50,4 <sup>b</sup>	234,3±41,3 <sup>b</sup>	234,3±41,3 <sup>b</sup>	234,3±41,3 <sup>b</sup>	234,3±41,3 <sup>b</sup>	234,3±41,3 <sup>b</sup>

Примечание: I вариант – монокультура *Daphnia magna*; II вариант – одновременное содержание *Daphnia magna* и *Chironomus plumosus*

Вместе с тем, совместное присутствие в опытах планктонных и бентосных организмов может изменить эти пороги. Так, неожиданные результаты получены в опытах с загрязненными нефтью ДО при совместном содержании дафний *D. magna* и хирономид *Chironomus plumosus*. Присутствие бентосных организмов, которые должны были бы увеличивать десорбцию нефтяных компонентов и тем самым усиливать действие нефтяных углеводородов на планктонные организмы, на самом деле, к подобным последствиям не приводило. Достоверных отличий выживаемости *D. magna* в монокультуре и при совместном содержании с *Chironomus plumosus* не выявлено, за исключением 30-суточного эксперимента. К 30-м суткам в первом варианте опыта осталось 32% рачков, а во втором – зарегистрирована 100% гибель как *D. magna*, так и *Ch. plumosus* (табл. 2). Плодовитость рачков в монокультуре была ниже, чем в присутствии хирономид. Различия между вариантами достоверны при высоких уровнях содержания НУВ в ДО.

ДО имеют большое значение в транслокации и трансформации загрязняющих веществ в водоеме [2]. Уровень загрязнения грунтов по сравнению с водой превышает последний по основным видам загрязняющих веществ (нефтепродукты, ионы тяжелых металлов, хлор- и фосфорорганические соединения и др.) в десятки и сотни раз [6]. Если загрязнение воды сказывается, в первую очередь, на организмах, обитающих в толще воды (фитопланктон, зоопланктон, пелагические рыбы), то загрязнение грунта – на организмах, контактирующих с ним (бентос, рыбы-бентофаги, икра и личинки рыб).

Ранее было показано, что среди бентосных организмов наименее устойчивы к действию нефтепродуктов личинки комаров *Chironomus plumosus* и *Chironomus dorsalis* [8],  $CL_{50}$  за 30 сут – 0,1 и 0,4 г/кг соответственно. Наибольшую устойчивость проявили личинки *Chironomus riparius*, выживаемость которых в течение 14 сут при 10,0 г/кг составляла 75% [8]. Таким образом, максимально допустимая концентрация НУВ в ДО для личинок насекомых рода *Chironomus* в 5 раз превышает допустимый уровень, установленный для ракообразных.

Совместное присутствие в опытах планктонных и бентосных организмов меняет пороги действия загрязненных нефтепродуктами ДО, что можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, в максимальной концентрации (53,7 г/кг сухой массы) количество десорбированных в воду НУВ велико (7,25 мг/л), что могло привести к накоплению их рачками и значительной гибели. Во-вторых, хирономиды, питаясь детритом и бактериальной биомассой, захватывают и

частицы нефти, связывая их в прочные конгломераты, которые выходя с фекалиями, труднее вымываются в воду. В-третьих, личинки выделяют слизь (секрет), что также способствует склеиванию и сорбированию частиц. В-четвертых, активная деятельность в поверхностном слое грунта хирономид улучшает кислородный и биогенный режим и тем самым усиливает активность микрофлоры и простейших, которые, с одной стороны, способствуют ускорению деструкции нефти, с другой – являются кормовыми объектами для дафний. Установлено, что пороговые концентрации НУВ в монокультуре – 0,4 г/кг, а при одновременном содержании рачков и хирономид – 1,7 г/кг сухой массы, максимально-допустимые – 0,08 и 0,4 соответственно. Следует отметить, что водорастворимая фракция нефти действует на рачков в значительно более низких концентрациях [5].

**Заключение.** Максимально допустимая концентрация нефтяных углеводородов в ДО для ракообразных, установленная по самому чувствительному виду (*H. azteca*) и самой чувствительной тест-функции (изменение линейных размеров) – 0,1 г/кг сухой массы. Уровень загрязнения грунтов НУВ, превышающий 0,1 г/кг сухой массы оказывает влияние на развитие бентосных и планктонных сообществ, как наиболее важные звенья гидробиоценоза.

Совместное содержание планктонных и бентосных организмов изменяет эти пороги. Пороговые концентрации НУВ для монокультуры *D. magna* – 0,4 г/кг, при одновременном содержании рачков и хирономид – 1,7 г/кг сухой массы, максимально допустимые – 0,08 и 0,4 соответственно.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГУП «Госрыбцентр» В.И.Уваровой и Н.С.Князевой за определение уровней содержания нефтепродуктов в грунте.

#### Список литературы

1. Врочинский К.К. Модельная водная экосистема как тест для определения опасности пестицида для водоема // Влияние отдельных компонентов сточных вод анилинокрасочной промышленности на гидробионтов. Л.: Изв. ГосНИОРХ, 1976. – Вып. 109. – С. 88-91.
2. Лесников Л.Ф. Закономерности трансформации и транслокации загрязняющих веществ в водоемах и роль грунтов и гидробионтов в этих процессах // Влияние грунтов и гидробионтов на трансформацию загрязняющих веществ в водоемах. – Л.: Изв. ГосНИОРХ, 1992. – Вып. 298. – С. 3-17.
3. Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в почвах и донных отложениях методом ИК-спектроскопии. ПНД Ф 16.1:2.22–98, М., 1998.

4. Михайлова Л.В. Основы регламентации загрязняющих веществ в донных грунтах рыбохозяйственных водоемов // Проблемы научно-методического обеспечения оценок ущербов рыбному хозяйству от разработки нефтегазовых месторождений на морском шельфе. — М.: Изд-во МГУ, 1999. — С. 79-80.

5. Михайлова Л.В., Жерновикова Г.А., Рукосуева Г.П. и др. Влияние нефти на рыб и донных беспозвоночных // Рыбное хозяйство, 1977. — № 6. — С. 34-36.

6. Патин С.А. Экологические проблемы освоения нефтегазовых ресурсов морского шельфа. — М.: Изд-во ВНИРО, 1997. — 349 с.

7. Томила И.И., Михайлова Л.В., Гребенюк Л.П. и др. Влияние нефтепродуктов на личинок комаров рода *Chironomus riparius* (Diptera,

*Chironomidae*) // Биол. внутр. вод, 2003. — № 2. — С. 100-106.

8. Ingersoll C.G., Nelson M.K. Testing sediment toxicity with *Hyaella azteca* (Amphipoda) and *Chironomus riparius* (Diptera) // Aquatic Toxicology and Risk Assessment: Philadelphia: Amer. Soc. for Testing and Materials, 1990. — V. 13. — P. 93-109.

9. Ingersoll C.G., Brunson E.L., Hardesty D.K. et al. Use of sublethal endpoints in sediment toxicity test with the amphipod *Hyaella azteca* // Environ. Toxicol. Chem., 1998. — V. 17. — P. 1508-1523.

10. Mount D.I., Norberg T.J. A seven-day life-cycle cladoceran toxicity test // Environ. Toxicol. Chem., 1984. — V. 3. — P. 425-434.

11. Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. — N.Y.: W.H. Freeman and Comp., 1995. — 887 p.

Материал поступил в редакцию 04.08.08.

I.I.Tomilina<sup>1</sup>, L.V.Mikhaylova<sup>2</sup>, G.Ye.Rybina<sup>2</sup>, T.G.Aakatyeva<sup>2</sup>

## IMPACT OF GROUND SEDIMENTS POLLUTED BY PETROLEUM L PRODUCTS ON PLANKTON AND BENTHONIC CRUSTACEOUS

<sup>1</sup>I.D.Papanin Institute of Inland Waters Biology, Russian Academy of Sciences, settlement Borok, Yaroslav region

<sup>2</sup>Tyumen State Agricultural Academy

Lethal, sub-lethal and thresholds concentrations of petroleum products were set for four species of crustaceous (*Hyaella azteca*, *Gmelinoides fasciatus*, *Ceriodaphnia affinis*, *Daphnia magna*) in ground sediments. The maximum allowable concentration of petroleum is 0.1 g/kg. Species used in the experiment were arranged in the following order: from less resistant to more stable: *Hyaella azteca* > *Gmelinoides fasciatus* > *Ceriodaphnia affinis* > *Daphnia magna*.

УДК 582.044

Е.А.Соломонова, С.А.Остроумов

## ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ НА БИОМАССУ МАКРОФИТОВ *NAJAS GUADELUPENSIS* L.

Московский государственный университет

В лабораторных экспериментах в условиях микрокосмов было изучено воздействие додецилсульфата натрия (ДСН) на выживаемость и вес биомассы макрофитов в условиях длительной инкубации и внесения ДСН в форме неоднократных (повторяющихся, рекуррентных) добавок. Количество ДСН, внесенное в 1 дм<sup>3</sup> после каждой добавки составляло: 0,5, 0,8, 1,7, 8,3, 16,7, 50,0 и 100,0 мг. Длительность периода выживания растений снижалась при увеличении количества ДСН, вносимого в одной добавке, в 200 раз (с 0,5 до 100 мг/л) период выживания снизился в 53 раза (с 372 до 7 дней). В присутствии ДСН произошло некоторое снижение биомассы макрофитов, зависящее от суммарного количества внесенного ДСН.

**Ключевые слова:** микрокосмы, додецилсульфат натрия, выживаемость, биомасса, макрофиты.

**Введение.** Ранее были установлены воздействия додецилсульфата натрия на моллюсков [7] и на наземные растения [1, 3, 7]. Воздействие этого вещества на водные растения (макрофиты) было изучено недостаточно.

**Цель данного сообщения** — представить результаты исследований воздействия додецилсульфата натрия (ДСН) на жизнеспособность водных макрофитов наяда гваделупская (*Najas guadelupensis* L.).



Воздействие ДСН на вес биомассы макрофитов *N. guadelupensis*

№ сосуда	Биомасса макрофитов, помещенных в микрокосм (сырой вес, г)	Прирост количества ДСН после одной добавки, мг/л	Время, через которое наступала гибель > 50% макрофитов, сут.	Количество добавок, после которых наступала гибель макрофитов	Суммарное количество ДСН, после добавления которого наступала гибель макрофитов*, мг		Соотношение суммарного количества ДСН (вызвавшего гибель растений, колонка 6) и начальной биомассы макрофитов (колонка 2), мг/г	Отношение биомассы после 30 дней к биомассе начала опыта, %	Отношение биомассы макрофитов в конце опыта (после инкубации в течение периода, указанного в колонке 5) к биомассе в начале опыта, %
					мг/количество, добавленное в весь микрокосм объемом 1,2 л	мг/количество, пересчитанное на 1 л воды			
Колонка 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1,2	4,45	0,0	-**	-**	-**	-**	-**	110,1	131,5
3,4	4,4	0,5	372	160	78,5	65,4	17,8	103,4	89,8
5,6	4,35	0,8	372	160	132,8	110,7	30,5	111,5	85,1
7,8	4,4	1,7	334	144	240,45	200,4	54,6	108,0	86,4
9,10	4,4	8,3	40	18	149,4	124,5	34,0	79,5	78,4
11,12	4,5	16,7	32	14	233,8	194,8	52,0	67,8	67,8
13,14	4,4	50,0	15	7	350	291,7	79,5	-***	70,5
15,16	4,5	100,0	7	4	400	333,3	88,9	-***	72,2

Примечание. \* – Суммарное количество ДСН (нагрузка ДСН), которое было добавлено и вызвало гибель макрофитов после инкубации в течение периода, длительность которого указана в колонке 4. \*\* – За время проведения опыта (372 суток) гибели растений не произошло. \*\*\* – Опыт к указанному времени (30 суток) уже не проводится, поскольку макрофиты в этих вариантах опытов погибли значительно раньше (время, через которое наступала гибель более 50% макрофитов, указано в колонке 4)

ДСН (додецилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия, формула  $C_{12}H_{25}SO_4Na$ , молекулярная масса 288,5) – анионное поверхностно-активное вещество (АПАВ), является одним из широко применяемых представителей первичных алкилсульфатов. Свойства: растворим в воде, хлороформе, метаноле, бутаноле, не растворим в диэтиловом эфире, бензоле, диоксане (до 40°C); критическая константа мицеллообразования 8,1 ммоль/л; гидрофильно-липофильный баланс = 42,0. Широко применяется как пенообразователь, эмульгатор, солюбилизатор, смачиватель, диспергатор.  $DL_{50} = 2,7$  г/кг (белые крысы, внутрибрюшинно) [7].

В лабораторных экспериментах в условиях микрокосмов было изучено воздействие ДСН на вес биомассы макрофита *N. guadelupensis* в условиях длительной инкубации и внесения ДСН в форме неоднократных (повторяющихся) добавок.

**Материалы и методы исследования.** В опытах использовали лабораторные микрокосмы (объем 1,2 л), содержащие макрофиты *N. guadelupensis* суммарной биомассой (сырой вес): 4,4–

4,5 г. Опыты проводили с использованием метода рекуррентных добавок [9]. Прирост количества ДСН после каждой добавки составлял: 0,5, 0,8, 1,7, 8,3, 16,7, 50,0 и 100,0 мг/л. Опыты проводили в двукратных повторностях при температуре воды в сосудах  $20 \pm 3^\circ C$ . Инкубацию проводили в условиях естественной фотопериодичности. Длительность опыта составляла 372 суток. В микрокосмах использовали отстоянную водопроводную воду.

**Результаты и обсуждение.** Результаты представлены в табл. Из данных, приведенных в колонке 4 табл., видно, что длительность периода выживания растений снижалась при увеличении количества ДСН, вносимого с каждой из добавок. При увеличении количества ДСН, вносимого в одной добавке, в 200 раз (с 0,5 до 100,0 мг/л) период выживания снизился в 53 раза (с 372 до 7 дней).

Результаты, приведенные в колонке 10, свидетельствуют, что в присутствии ДСН произошло некоторое снижение биомассы макрофитов. Сопоставление веса биомассы через 30 дней (данные колонки 9) с ее весом в начале опыта

после более длительной инкубации (данные колонки 10) показывает, что в трех вариантах опытов (сосуды № 3, 4, 5, 6, 7, 8) снижение веса биомассы произошло только при инкубации с ДСН за период, превышающий 1 месяц. Однако при более крупных разовых добавках и соответственно при большей общей нагрузке добавленного ПАВ (сосуды № 9, 10, 11, 12) снижение веса фитомассы зарегистрировано уже через 30 дней после начала инкубации. Обращает на себя внимание совпадение веса биомассы в колонках 9 и 10 в сосудах 11 и 12. Однако это не удивительно, если учесть, что в этом варианте опыта различие в возрасте биомассы, вес которой использовался для расчета указанных в таблице показателей, всего лишь 2 дня (в колонке 9 использован вес биомассы через 30 дней инкубации, а в колонке 10 для этого варианта опыта – через 32 дня). За 2 дня вес биомассы не успел измениться. В целом результаты, содержащиеся в колонках 9 и 10, дают количественную меру негативного воздействия нарастающих нагрузок ДСН на водные макрофиты данного вида.

Полученные результаты дополняют данные других опытов, показавших нарушение биологических функций организмов при воздействии ПАВ и смесевых препаратов, содержащих ПАВ. Так, ранее было показано, что ДСН ингибировал рост водорослей *Scenedesmus quadricauda*, проростков горчицы белой, кукурузы и огурца [1]. При действии ДСН 1 мг/мл (= 1 г/л) рост проростков гречихи *Fagopyrum esculentum* прекращался через 74 ч. Концентрация ДСН 0,1 мг/мл оказывала ингибирующее действие: степень ингибирования роста проростков *Fagopyrum esculentum* составляла 24–37% [3]. Показано, что ДСН ингибировал фильтрационную активность мидий *Mytilus edulis* [2] и других видов моллюсков – *Mytilus galloprovincialis* и *Crassostrea gigas* [7].

Установлен ряд биологических эффектов при воздействии на организмы ПАВ-содержащих смесевых препаратов, в том числе синтетических моющих средств (СМС). Было показано нарушение роста культур эвглен *Euglena gracilis* Klebs при воздействии СМС «Кристалл» и «Лотос-Автомат» [5], снижение фильтрации воды моллюсками *Unio tumidus* при воздействии СМС «ОМО» [6], депигментация и опадение листьев водного мха *Fontinalis antipyretica* Hedw. [10], торможение роста проростков покрытосеменных растений (включая *Fagopyrum esculentum* и *Oryza sativa*) при действии нескольких СМС [4, 7, 8].

**Заключение.** Используемая методика позволила получить разностороннюю информацию (длительность периода выживания, суммарная

нагрузка на единицу биомассы макрофитов, воздействие на вес биомассы) о негативном воздействии поверхностно-активного вещества (ПАВ) ДСН на макрофиты, что количественно характеризует опасность ДСН для этого вида и степень устойчивости (толерантности) макрофитов к данному химическому веществу. Новые результаты о действии додецилсульфата натрия на макрофиты *N. guadelupensis*, полученные в условиях инкубации в микрокосмах в течение 7–372 дней расширяют знания о потенциально опасных воздействиях ПАВ на организмы.

#### Список литературы

1. Горюнова С.В., Остроумов С.А. Воздействие анионного детергента на зеленую протококковую водоросль и проростки некоторых покрытосеменных растений // Научн. доклады высшей школы. Биол. Науки, 1986. – № 7. – С. 84–86.
2. Донкин П., Остроумов С.А. Экологическая опасность додецилсульфата натрия // Токсикологический вестник, 1997. – № 3. – С. 37.
3. Нагель Х., Остроумов С.А., Максимов В.Н. Ингибирование роста проростков гречихи под воздействием додецилсульфата натрия // Научн. доклады высшей школы. Биол. Науки, 1987. – № 12. – С. 81–84.
4. Остроумов С.А., Хорошилов В.С. Биотестирование вод, загрязненных поверхностно-активными веществами // Изв. Академии наук, серия Биологическая, 1992. – № 3. – С. 452–458.
5. Остроумов С.А., Галяма Д., Блажей А. и др. Синтетические моющие средства (СМС) «Кристалл» и «Лотос-Автомат» [Воздействие на *Euglena gracilis* Klebs.] // Токсикологический вестник, 1998. – № 5. – С. 29–30.
6. Остроумов С.А., Колотилова Н.Н. Синтетическое моющее средство ОМО [ингибирование фильтрации воды *Unio tumidus*] // Токсикологический вестник, 2000. – № 5. – С. 43–44.
7. Остроумов С.А. Биологические эффекты при воздействии поверхностно-активных веществ на организмы. – М.: МАКС Пресс, 2001. – 344 с.
8. Остроумов С.А., Хорошилов В.С. Жидкие моющие средства Biospul и «Каштан» // Токсикологический вестник, 2001. – № 6. – С. 41–43.
9. Остроумов С.А. Модельная система в условиях рекуррентных (реитерационных) добавок ксенобиотика или поллютанта // Ecological Studies, Hazards, Solutions, 2006. – Т. 11. – С. 72–74.
10. Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Синтетическое моющее средство «Ауст-Универсал»: воздействие на *Fontinalis antipyretica* Hedw. // Токсикологический вестник, 2007. – № 1. – С. 40–41.

Материал поступил в редакцию 12.08.08.

Ye.A.Solomonova, S.A.Ostroumov

EXPOSURE OF MACROPHYTES BIOMASS *NAJAS GUADELUPENSIS L.* TO SODIUM DODECYLSULFATE

M.V.Lomonosov Moscow State University

The impact of sodium dodecylsulfate (SDS) was studied in experiments under microcosm conditions for survival and changes in weight of macrophyte biomass during a long incubation period and bringing in SDS in recurrent additional doses. The amount of SDS brought in 1 dm<sup>3</sup> totaled after each addition 0.5, 0.8, 1.7, 8.3, 16.7, 50.0, 100 mg. The survival span of plants was reducing together with increasing SDS amounts brought in with each addition. The amount of SDS brought in with one addition increasing 200-fold (from 0.5 mg/l to 100 mg/l), the survival span of plants diminished by 53 times (from 372 to 7 days). In the presence of SDS, a certain reduction of macrophyte biomass took place which depended on the total amount of SDS brought in.

УДК [614.718+613.632.4].07

Т.Е.Петрова, В.П.Филонов, Е.С.Юркевич, Л.В.Половинкин, Ю.А.Соболь, С.В.Ткачев

## ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНЫХ БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДИГЛИКОЛЬИЗОФТАЛАТА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ И ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

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

Дигликольизофталат относится к малоопасным веществам, по параметрам токсичности близок к этиленгликолю и изофталевой кислоте. Обоснован ОБУВ в воздухе рабочей зоны дигликольизофталата: по этиленгликолю – 5,0 мг/м<sup>3</sup> и изофталевой кислоте – 0,2 мг/м<sup>3</sup>; ОБУВ в атмосферном воздухе по – этиленгликолю – 1·10<sup>3</sup> мкг/м<sup>3</sup> и изофталевой кислоте – 10,0 мкг/м<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** дигликольизофталат, этиленгликоль, кислота изофталевая, токсикологическая оценка, ОБУВ в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны.

**Введение.** Дигликольизофталат (ДГИ) представляет собой олигомерный продукт, получаемый из изофталевой кислоты и этиленгликоля, в состав которого входят димеры, тримеры (олигомеры), этиленгликоль (до 20%). Используется в качестве промежуточного продукта для синтеза сополимера полиэтилентерефталата.

*Токсикологическая характеристика основных компонентов дигликольизофталата.* DL<sub>50</sub> изофталевой кислоты при внутрижелудочном введении белым крысам – 10400–12200 мг/кг, белым мышам – 4200–9589 мг/кг; при нанесении на кожу кроликам – 2000 мг/кг; CL<sub>50</sub> при ингаляционной заправке белых крыс (по 4 ч 5 раз в неделю) составляет 11400 мг/м<sup>3</sup>. Обладает выраженным кумулятивным действием при введении в желудок в дозе 1/20 DL<sub>50</sub>. В клинической картине острого отравления при вдыхании препарата отмечается першение в горле, кашель, затрудненное дыхание; при проглатывании – жжение в горле, боли в животе, тошнота, рвота. Поражаемые органы и системы: центральная нервная система, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, морфологический состав периферической крови. Обладает чувстви-

тельными свойствами, кожно-резорбтивным и раздражающим действием на кожные покровы и слизистые; мутагенное и тератогенное действие не установлено; эмбриотропное, гонадотропное и канцерогенное действие не изучалось. Гигиенические нормативы: ПДК<sub>п.з.</sub> – 0,2 мг/м<sup>3</sup>, II класс опасности; ОБУВ<sub>а.в.</sub> – 10 мкг/м<sup>3</sup> [1, 2].

DL<sub>50</sub> этиленгликоля при внутрижелудочном введении белым крысам – 5000 мг/кг; CL<sub>50</sub> при ингаляционной заправке белых крыс (по 4 ч 5 раз в неделю) не достигается. Обладает слабым кумулятивным действием при введении в желудок 1/20 DL<sub>50</sub>. В клинической картине острого отравления отмечается вялость, снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители. Поражаемые органы и системы: центральная нервная система, дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, почки, морфологический состав периферической крови. Обладает раздражающим действием на кожные покровы и слизистые; не обладает кожно-резорбтивным действием; мутагенное, тератогенное, эмбриотропное, гонадотропное, канцерогенное, сенсibiliзирующее действие не изучалось. Гигиенические нор-

мативы: ПДК<sub>р.з.</sub> – 5,0 мг/м<sup>3</sup>, III класс опасности; ОБУВ<sub>а.в.</sub> – 1·10<sup>3</sup> мкг/м<sup>3</sup> [1, 2].

**Материалы и методы исследования.** ДГИ представляет собой бесцветную жидкость, не растворимую в воде. Вязкость при 170°C – 10–15 мПа·сек., плотность при 170°C – 1050 кг/м<sup>3</sup>, массовая доля изофталатных фрагментов в пересчете на изофталевую кислоту – 53±2%, содержание карбоксильных групп 150–400 мМоль/кг.

В экспериментах использовали половозрелых беспородных животных (белых крыс, белых мышей и кроликов), которых содержали на стандартном рационе вивария. Изучение токсичности и характера биологического действия проводили в однократных и повторных экспериментах при введении в желудок, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз.

Постановку опытов проводили в соответствии с требованиями действующих методических документов [3–7].

Результаты эксперимента обрабатывали статистически, используя критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Изучение острой токсичности и опасности при различных путях воздействия. Определение токсичности и оценка опасности развития острой интоксикации ДГИ проведены на 10 крысах, которым однократно внутрижелудочно вводили его 35% раствор на растительном масле в дозе 5250 мг/кг в максимально возможном объеме (3 мл/200 г массы крысы). Клинических симптомов интоксикации и гибели животных не отмечено. DL<sub>50</sub> > 5250 мг/кг, что позволяет отнести ДГИ к IV классу опасности (вещества малоопасные).

Таблица 1

**Морфофункциональные показатели крыс после 20-кратных эпикутанных аппликаций на кожу хвостов 50% раствора ДГИ, M±m, (n<sub>1</sub> = n<sub>2</sub> = n<sub>3</sub> = 6)**

Показатель	Контроль	Опыт
<i>Гематологические показатели периферической крови</i>		
Содержание гемоглобина, г/л	140,3±2,90	136,2±4,03
Содержание эритроцитов в крови, 10 <sup>12</sup> /л	7,91±0,20	7,75±0,18
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	448,7±18,7	516,0±35,7*
Содержание лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	20,5±2,30	21,9±1,63
Сегментоядерные нейтрофилы, %	20,6±0,75	19,9±0,83
Эозинофилы, %	1,29±0,18	1,29±0,18
Моноциты, %	1,14±0,14	1,14±0,14
Лимфоциты, %	77,0±0,82	77,7±0,64
<i>Показатели неспецифического иммунитета</i>		
Активность комплимента, усл.ед.	53,4±17,0	78,0±17,7
Лизоцим сыворотки, %	49,9±0,52	50,9±0,40
ЦИК сыворотки, усл.ед.	69,7±2,88	71,9±4,60
БАСК сыворотки, %	83,8±3,60	78,2±2,00
<i>Биохимические показатели крови</i>		
Содержание мочевины, мМоль/л	4,38±0,09	4,25±0,16
Содержание хлоридов в сыворотке крови, мМоль/л	111,1±0,40	110,4±0,69
Содержание глюкозы в крови мМоль/л	3,70±0,12	3,72±0,11
Содержание общего белка в сыворотке крови, г/л	65,6±0,66	64,0±0,92
SH-группы в гемолизатах, мкМ SH /мл крови	0,63±0,096	0,76±0,024
Плутатионтрансфераза в гемолизатах, мкМ/гHg мин	1,17±0,072	0,92±0,171
Плутатион, восстановленный в гемолизатах, мг%	40,7±1,70	41,2±3,97
Общие липиды, г/л	2,5±0,17	4,2±0,39*
Молекулы средней массы, опт.ед./мл	ТЗП	0,83±0,165
	ТРП	0,23±0,056
Битирозин в сыворотке крови, усл.ед.	1,13±0,079	1,15±0,066
Флуоресценция триптофанилов белков сыворотки крови, усл.ед	13,9±0,84	13,0±0,76
<i>Относительные коэффициенты массы внутренних органов, кг<sup>-3</sup>/кг</i>		
Почки	7,59±0,43	7,11±0,29
Печень	35,9±2,32	32,9±1,75
Сердце	4,08±0,22	3,72±0,09
Селезенка	5,14±0,43	5,22±0,36

Примечания. Здесь и в табл. 2: \* – достоверные различия с контролем при p < 0,05; ТЗП – тирозинсодержащие пептиды; ТРП – триптофансодержащие пептиды



*Действие на слизистые оболочки глаз при однократном воздействии.* Внесение 50–100 мкл 50% раствора ДГИ в растительном масле в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводит к развитию слезотечения, проходящего через 5 мин после воздействия без промывания водой. Следовательно, в условиях однократного воздействия на слизистые оболочки дигликольизофтальат не индуцирует развитие раздражающих эффектов (класс 0).

*Исследование местно-раздражающих свойств при однократном воздействии на неповрежденные кожные покровы.* При однократных 4-часовых аппликациях на лишенную шерстного покрова кожу спины крыс (доза 20 мг/см<sup>2</sup>, площадь 4×4 см) 50% раствора ДГИ в растительном масле раздражающего действия на кожные покровы не обнаружено (0 баллов). Внешних проявлений интоксикации и гибели подопытных животных не выявлено.

Таблица 2

**Морфофункциональные показатели крыс после 30-суточных введений в желудок белых крыс 25% раствора ДГИ,  $M \pm m$ , ( $n_1 = n_2 = n_3 = 6$ )**

Показатель	Контроль	Опыт
<i>Гематологические показатели периферической крови</i>		
Содержание гемоглобина, г/л	135,9±4,43	139,7±3,80
Содержание эритроцитов в крови, 10 <sup>12</sup> /л	6,70±0,30	7,05±0,21
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	395,0±27,7	423,0±22,7
Содержание лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	16,9±2,00	12,9±1,40
Сегментоядерные нейтрофилы, %	20,6±0,75	19,9±0,83
Эозинофилы, %	1,29±0,18	1,29±0,18
Моноциты, %	1,14±0,14	1,14±0,14
Лимфоциты, %	77,0±0,82	77,7±0,64
<i>Показатели неспецифического иммунитета</i>		
Активность комплимента, усл.ед.	79,8±16,4	74,0±13,1
Лизоцим сыворотки, %	51,1±0,46	49,8±0,29*
ЦИК сыворотки, усл.ед.	71,0±4,25	78,0±3,27
БАСК сыворотки, %	81,9±3,20	85,2±3,34
<i>Биохимические показатели крови</i>		
Содержание мочевины, мМоль/л	5,11±0,15	5,28±0,42
Содержание хлоридов в сыворотке крови, мМоль/л	98,8±0,71	100,5±0,65
Содержание глюкозы, мМоль/л	3,86±0,15	3,81±0,16
Содержание общего белка в сыворотке крови, г/л	71,4±1,94	71,0±2,03
Глутатион восстановленный в гемолизатах, мг%	40,7±1,70	39,2±6,51
Общие липиды, г/л	2,7±0,57	4,4±0,12*
Молекулы средней массы, опт.ед./мл	ТЗП	0,95±0,072
	ТРП	0,21±0,043
Битирозин в сыворотке крови, усл.ед.	1,03±0,042	1,32±0,076
Флуоресценция триптофанилов белков сыворотки крови, усл.ед	11,3±0,50	12,6±0,68
<i>Относительные коэффициенты массы внутренних органов, кг<sup>-3</sup>/кг</i>		
Почки	6,79±0,38	6,17±0,30
Печень	29,9±0,86	30,6±1,44
Сердце	3,53±0,31	3,32±0,22
Селезенка	4,58±0,34	3,81±0,25

Аллергологические показатели у мышей, сенсибилизированных ДГИ

ВТОЛ	Группа сравнения, М±m	
	контроль	опыт
Абсолютный показатель, 10 <sup>-2</sup> мм	13,2±1,76	32,6±3,23*
H	7/10	10/10
Балл	0,80±0,20	2,80±0,39**

Примечания: в числителе – количество животных со сверхнормативными показателями, знаменатель – всего в опыте; \* – достоверное различие с контролем при  $p < 0,001$  по критерию t; + – достоверное различие с контролем при  $p < 0,01$  по критерию x

*Местно-раздражающие и кожно-резорбтивные свойства при повторном эпикутанном воздействии.* Оценку местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия проводили в условиях 20-кратного (по 5 раз в неделю) нанесения ДГИ в виде 50% раствора в растительном масле на 1/3 поверхности кожи хвостов крыс (экспозиция – 4 ч). Контрольным животным апплицировали в эквивалентных объемах подсолнечное масло. Установлено, что длительное эпикутанное воздействие ДГИ не вызывает признаков раздражения (0 баллов). Клинических симптомов интоксикации и гибели подопытных крыс не наблюдалось на всем протяжении эксперимента.

В результате эксперимента установлено, что при повторном эпикутанном воздействии на 1/3 поверхности кожи хвостов белых крыс дигликольизофталаата не отмечено существенных сдвигов со стороны изучаемых морфологических и гематологических показателей периферической крови, относительных коэффициентов массы внутренних органов экспериментальных животных (табл. 1).

Влияния на антиоксидантную систему организма белых крыс не отмечено. Однако в сыворотке крови опытных животных отмечено статистически значимое увеличение липидов в 1,7 раза по сравнению с контролем и увеличение количества тромбоцитов. Со стороны изучаемых показателей иммунологической реактивности организма статистически значимых изменений не отмечено, что свидетельствует о слабом их иммунотоксическом кожно-резорбтивном действии. Следовательно, ДГИ не проявляет существенных иммуно- и гематотоксических свойств при повторном эпикутанном воздействии.

Характер описанных изменений свидетельствует о слабо выраженных резорбтивных свойствах ДГИ в условиях повторного эпикутанного воздействия.

*Оценка кумулятивных свойств.* Кумулятивные свойства изучены методом Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича в условиях 30-суточного (по 5 раз в неделю) введения ДГИ в дозе 750 мг/кг

(1/10 от DL<sub>50</sub>) в желудок белых крыс (в виде 25% раствора в растительном масле); контрольные животные получали растительное масло в эквивалентных количествах. На протяжении всего эксперимента гибели подопытных животных не отмечалось, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции. Однако при этом отмечаются некоторые изменения морфо-функциональных показателей организма экспериментальных животных, свидетельствующих о наличии у ДГИ функциональной способности к накоплению эффекта (табл. 2).

В результате проведенного эксперимента отмечен ряд статистически достоверных изменений используемых тестов по сравнению с контролем. Так, среди показателей неспецифического иммунитета отмечается снижение лизоцима сыворотки крови (при  $p < 0,05$ ), что можно оценивать как отражение аллергического процесса иммунокомпенсаторного типа. В сыворотке крови изменение биохимических показателей характеризуется статистически значимым увеличением липидов и снижением тирозинсодержащих пептидов.

*Сенсибилизирующее действие.* Изучение аллергенной активности ДГИ проведено на модели воспроизведения сенсибилизации на мышах (по 10 в контрольной и опытной группах) при внутрикожном введении в основание хвоста опытным животным раствора изучаемого продукта в дозе по 100 мкг в смеси с полным адьювантом Фрейда (ПАФ) в соотношении 1:1 (вводимый объем 60 мкл). Контрольным животным аналогично вводили смесь диметилсульфоксида (ДМСО) и ПАФ. Выявление гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) проведено на 6-ые сутки опыта провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) с измерением лапы до и через 24 ч после внутрикожного введения в апоневроз задней лапы контрольным и опытным животным разрешающей дозы препарата (по 130 мкг на животное).

Введение мышам ДГИ сопровождалось индукцией у всех подопытных животных сильной ГЗТ, что подтверждалось увеличением в 2,4 раза

( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем абсолютного показателя ВТОЛ, а также возрастанием частоты и выраженности бальной оценки ВТОЛ в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ) по критерию  $t$  (табл. 3).

Следовательно, ДГИ вызывает сенсibilизацию всех подопытных белых мышей (100%) с формированием выраженности ГЗТ, превышающей контрольный уровень с достоверностью различий по критериям Стьюдента и «х» при  $p < 0,01$ , что позволяет дифференцировать препарат, как сильный аллерген (1-ый класс аллергенной активности) [8].

**Заключение.** На основании вышеизложенного с учетом существующих гигиенических стандартов для воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха изофталевой кислоты и этиленгликоля, которые являются основными компонентами синтеза ДГИ, рекомендованы и утверждены в установленном порядке гигиенические регламенты: ОБУВ в воздухе рабочей зоны дигликольизофталата (п+а) — контроль по этиленгликолю —  $5 \text{ мг/м}^3$  и кислоте изофталевой —  $0,2 \text{ мг/м}^3$ , ОБУВ в атмосферном воздухе — контроль по этиленгликолю —  $1 \cdot 10^3 \text{ мкг/м}^3$  и кислоте изофталевой —  $10 \text{ мкг/м}^3$ .

Определение концентраций этиленгликоля в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе необходимо проводить газохроматографическим методом согласно «Методическим указаниям по газохроматографическому измерению концентраций этиленгликоля и метанола в воздухе рабочей зоны» № 3999–85 от 05.11.1985 г. // Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — М.: МЗ СССР, 1985. — Вып. XXI. — С. 317–321.

Определение концентраций изофталевой кислоты в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе необходимо проводить полярографическим методом согласно «Методическим указаниям по полярографическому измерению концентраций изофталевой кислоты в воздухе рабочей зоны» № 3125–84 от 26.10.1984 г. // Методические указания по измерению вредных веществ в воздухе. — М.: МЗ СССР, 1984. — Вып. XX. — С. 154–158.

#### Список литературы

1. СанПиН РБ № 11-19-94. Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ. // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. — Мн., 1994. — Ч. 2.
2. Гигиенические нормативы 2.1.6.12-46-2005. Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. // Сборник официальных документов по коммунальной гигиене. — Мн., 2006. — Ч. 5.
3. Экспериментальное обоснование и расчет ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Методические рекомендации. — Мн.: МЗ РБ, 2000. — № 118-00-10.
4. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. — Мн.: МЗ РБ, 1997. — № 11-7-2-97.
5. Этапы и критерии гигиенической регламентации вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Методические указания. — Мн.: МЗ РБ, 1998. — № 111-97-11.
6. Методические указания 1.1.11-12-5-2003. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию ПДК химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы. Минздрав РБ // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. — Мн.: Бизнесофсет, 2004. — Ч. XIV. — С. 133–156.
7. Инструкция 1.1.1.10-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации вещества. — Мн.: РЦГЭиОЗ, 2005.
8. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики: Руководство Р 11-11-11 РБ 02 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. — Мн.: Бизнесофсет, 2003. — Ч. XI. — С. 94–126.

Материал поступил в редакцию 15.07.08.

T.Ye.Petrova, V.P.Filonov, Ye.S.Yurkevich, L.V.Polovinkin, Yu.A.Sobol, S.V.Tkachev

#### SUBSTANTIATION OF TENTATIVE SAFE EXPOSURE LEVELS (TSELs) OF EXPOSURE TO DIGLYCOL ISOPHTHALATE IN ATMOSPHERIC AND OCCUPATIONAL AIR

Republican Scientific and Practical Center for Hygiene, Minsk

Diglycol isophthalate refers to low hazardous substances, its toxicity characteristics are close to those of ethylene glycol and isophthalic acid. TSELs of diglycol isophthalate are substantiated as follows: in workplace air:  $5.0 \text{ mg/m}^3$  for ethylene glycol and  $0.2 \text{ mg/m}^3$  for isophthalic acid; in atmospheric air:  $1 \cdot 10^3 \text{ mg/m}^3$  for ethylene glycol and  $10.0 \text{ mg/m}^3$  for isophthalic acid.



## РЕЦЕНЗИИ

УДК [615.9:666.186](049.32)

**С.А.Остроумов** «*Биологические эффекты поверхностно-активных веществ*». CRC Press. Taylor & Francis, 2006, 279 с. (Ostroumov S.A. *Biological Effects of Surfactants*. CRC Press. Taylor & Francis. Boca Raton, London, New York, 2006. 279 p.)

В рецензируемой книге суммируются результаты экспериментальной работы ведущего научного сотрудника МГУ, доктора биологических наук С.А.Остроумова за длительный период времени (около 20 лет). Работа проведена на многих водных организмах (среди них — бактерии, водоросли, жгутиковые, макрофиты, беспозвоночные), а также на проростках нескольких видов растений. Существенная, большая по объему часть исследований выполнена на нескольких видах широко распространенных водных организмах (моллюсков). Результаты исследований автора книги, опубликованные частично в рецензируемой книге, частично в «Токсикологическом вестнике» (например, в 1999 г., № 4; 2000 г., № 2, № 3, № 5; 2002 г., № 4 и др.), в «Докладах РАН» (ДАН), «Водных ресурсах», «Экологии» и других научных изданиях РАН, выявили новые биологические эффекты. Так, автор открыл явление ингибирования фильтрационной активности водных организмов (моллюсков) при воздействии синтетических ПАВ, а также ПАВ-содержащих смесевые препараты (в том числе детергенты). Этот научный результат после проведения соответствующей экспертизы был признан научным открытием (Диплом научного открытия № 274). Открытие этого явления вносит важный вклад в понимание последствий антропогенного загрязнения гидросферы, которое создает опасность нарушения биогеохимических потоков в биосфере.

Нарушение жизнедеятельности моллюсков, и других исследованных автором организмов при воздействии ПАВ порождает новые виды опасности антропогенных воздействий, связанных с подавлением тех или иных аспектов функционирования экосистем, в том числе снижением скоростей биогеохимических потоков, связанных с жизнедеятельностью организмов.

Автором книги предложен и успешно апробирован новый количественный показатель, который характеризует воздействие поллютанта на эффективность изъятия организмами взвеси

из воды (ВЭИ — воздействие на эффективность изъятия).

Экспериментальные работы гармонично дополняются теоретическим анализом, разработкой обобщающих положений, важных для экологического обоснования критериев и новых методов оценки опасности химических веществ с использованием сублетальных биологических эффектов, важных для здоровья экосистем.

Рецензируемая книга полезна и интересна для специалистов в области изучения токсикологии окружающей среды и оценки экологической опасности химических веществ. Изложенные в ней новые данные и сформулированные автором обобщения имеют большое теоретическое и практическое значение для выявления новых сторон опасности химического загрязнения среды и для разработки методологии оценки экологической опасности химических веществ. Книга представляет собой новый шаг в познании воздействия химического загрязнения на биосферу.

**В.В.Ермаков**

*доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации*

*Институт геохимии и аналитической химии РАН*

УДК [615.9:59](049.32)

**Э.В.Ивантер, Н.В.Медведев.** *Экологическая токсикология природных популяций птиц и млекопитающих Севера.* — М.: Наука, 2007. — 229 с.

Современная экологическая токсикология — активно развивающаяся междисциплинарная наука. Еще одно свидетельство тому — книга ученых Карельского научного центра РАН, чл.-корр. РАН Э.В.Ивантера и Н.В.Медведева.

Первая глава рецензируемой монографии посвящена общей характеристике современного состояния популяционной экотоксикологии птиц и млекопитающих. Рассмотрены концепции видов-индикаторов антропогенного загрязнения, дан обзор литературы о накоплении хлорорганических соединений птицами, о накоплении элементов (металлов и фтора) млекопитающими (более 20 видов). Дан обзор литературы о теплокровных животных как биомони-



торах тенденций в изменении антропогенного загрязнения среды (с. 21–25). В разделе 1.4. «Видовая и экологическая специфика накопления поллютантов в организме млекопитающих и птиц» (с. 25–32) отмечены интересные закономерности. Так, выявлено, что самки млекопитающих во время беременности и лактационного периода избавляются от 70–90% содержащихся в их организмах хлорорганических соединений; птицы сбрасывают хлорорганические соединения (до 50% количества, содержащегося в организме самки) в откладываемые яйца. Линька – один из основных путей экскреции ртути и кадмия млекопитающими. Обобщая научную литературу, авторы заключают, что «воздействию тяжелых металлов в большой степени подвержены растительноядные и рыбающие животные», а «хлорорганические соединения более активно накапливаются в организме всеядных птиц и млекопитающих, а также у хищников с узким спектром питания» (с. 34).

В главе 2 охарактеризованы регион (Карелия) и методика исследований, проведенных на девяти видах млекопитающих (лось, лесной северный олень, кабан, бурый медведь, белка обыкновенная, два вида полевок, кольчатая нерпа, морской заяц), а также на восьми видах птиц (тетерев, глухарь, рябчик, 3 вида чаек, крачка речная и ворона серая).

В следующей главе приведен обширный новый материал о концентрации токсикантов в органах птиц и млекопитающих наземных экосистем (с. 55 и далее). В первом разделе авторы анализируют свои данные о накоплении животными кадмия, сопоставляя их с обширными сведениями научной литературы. Безопасной дозой поступления кадмия в организм человека считается 0,06 мг/день (для сравнения: для свинца – безопасная доза 0,7 мг/день) (с. 69). Авторы монографии заключают, что при использовании в пищу печени лося и медведя в количестве 250 г, покрывающем суточную потребность в белках, только при использовании печени животных первого года жизни нет риска превысить рекомендуемые нормы по кадмию (с. 69). В печени животных большего возраста концентрация кадмия нарастает и ее употребление пищу в большом количестве становится небезопасным. Мясо лося, бурого медведя, лесного северного оленя, кабана содержит относительно низкие концентрации кадмия и безопасно для употребления в пищу. После раздела, посвященного кадмию, идут разделы о свинце (с. 70) и др. микроэлементах – меди, никеле, цинке, железе (с. 75–84). Проанализированы важные вопросы о специфике питания как факторе, определяющем межвидовые различия в степени загрязненно-

сти и в особенностях поступления ксенобиотика в организм (с. 84–87), возможности использования костной ткани и рогов млекопитающих в биоиндикационных исследованиях (с. 87–96).

В главе 4 даются результаты изучения накопления и распределения токсичных веществ (тяжелых металлов, селена, хлорорганических соединений) в организме морских млекопитающих. В следующей, пятой главе, рассмотрен вывод токсикантов из организма животных посредством линьки наружных покровов (оперения птиц, волосяного покрова млекопитающих). В главе 6 содержится материал о степени и характере загрязненности чайковых Карелии хлорорганическими соединениями. Следующая, седьмая глава, характеризует влияние техногенных эмиссий на популяции мелких млекопитающих (с. 172–182) и роль мелких млекопитающих как индикаторов воздействия крупного локального источника загрязнения на окружающие природные комплексы (с. 183–187).

Небезынтересно, что почти одновременно с рецензируемой монографией в последнее время были опубликованы и др. книги с близким по тематике материалом (содержание металлов в тканях животных), посвященные изучению других видов (например, книга «Геохимическая экология животных» сотрудников Института геохимии и аналитической химии им. В.И.Вернадского РАН В.В.Ермакова и С.Ф.Тютюкова). Это свидетельствует о важности и актуальности исследований в данной области. По мнению автора рецензии, подобные работы полезно было бы дополнять исследованиями миграции элементов в процессе питания животных. Примеры работ в этом направлении – опыты, проведенные автором этой рецензии на примере других видов животных, а именно на *Lymnaea stagnalis*, уницидах, митилидах и др. животных.

Монография содержит краткий словарь терминов (с. 192–193), что очень полезно и делает книгу более доступной для использования специалистами-смежниками, преподавателями и студентами. Большой список цитированной литературы (с. 194–227) завершает монографию.

Рецензируемая монография содержит большой объем новых фактических данных о концентрациях поллютантов в организмах теплокровных животных, уникальную информацию о экотоксикологии многих видов животных (в том числе видов, используемых в пищу) и безусловно принесет пользу экотоксикологам и экологам.

**С.А.Остроумов**

доктор биологических наук  
МГУ

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (092 Радилов)

### АНДРЕЙ СТАНИСЛАВОВИЧ РАДИЛОВ (к 50-летию со дня рождения)

5 марта 2009 г. исполнилось 50 лет заместителю директора по научной работе ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, доктору медицинских наук **Андрею Станиславовичу Радилову**.

После окончания в 1982 г. Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института А.С. Радилов поступил на работу в НИИ ГПЭЧ, где в течение 27 лет прошел путь от аспиранта до заведующего отделом общей токсикологии, заместителя директора института по научной работе. В 1988 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 2003 г. — диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.00.20 «токсикология» и 14.00.07 «гигиена». С 1996 г. по настоящее время — заместитель директора НИИ ГПЭЧ по научной работе.

А.С.Радилов умелый и знающий руководитель, инициатор новых научных исследований, связанных с воздействием химического фактора на человека и среду его обитания. Область научных интересов А.С.Радилова связана с изучением механизмов токсического действия особо опасных химических соединений, установлением и подтверждением факта воздействия химических соединений на организм, вопросами фармако- и токсикокинетики, токсикологического тестирования новых химических соединений и лекарственных препаратов, химических соединений в рабочей зоне и объектах окружающей среды, внедрением в практику научных исследований новейших методов экспериментального изучения биологических эффектов химических соединений. Под руководством и при непосредственном участии А.С.Радилова разработана методология токсиколого-гигиенической оценки опасности продуктов деструкции отравляющих веществ (ОВ), позволившая дать объективную оценку безопасности технологий уничтожения химического оружия (ХО). Большой творческий вклад внесен в установление патогенеза хронической интоксикации ФОВ, механизмов возникновения отдаленных и отдаленных последствий индуцированных ОВ и продуктами их деструкции. В результате выполненных под руководством А.С.Радилова научных исследований разработаны и внедрены в действие методические рекомендации, регламентирующие медико-санитарное обеспечение персонала объектов УХО, разработана методология оценки опасности отходов, образующихся при де-



милитаризации бывших объектов по производству ХО. Признание получили исследования следовых количеств ОВ и их маркеров в объектах окружающей среды и биосредах.

А.С.Радилов автор более 300 научных работ в области общей, частной и аналитической токсикологии, гигиены, неоднократно выступал с научными докладами на отечественных и международных конференциях и симпозиумах.

А.С.Радилов является основателем и руководителем крупной научной школы в области токсикологии, специальной гигиены, аналитической токсикологии. Им подготовлено 2 кандидата и 4 доктора наук.

А.С.Радилов является членом научного общества токсикологов, заместителем председателя ученого совета НИИ ГПЭЧ, членом проблемных комиссий НТС ФМБА России — «Токсикология гигиены, профпатология, индикация, дегазация при работе с компонентами ракетных топлив» и «Токсикология, гигиена, профпатология, индикация, дегазация при работе с высокотоксичными веществами», заместителем главного редактора периодического информационного сборника «Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами», входит в состав редакционной коллегии информационно-аналитического журнала «Химическая и биологическая безопасность» и редакционного совета журнала «Медицина экстремальных ситуаций».

Андрей Станиславович — лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, награжден почетной грамотой Федерального медико-биологического агентства, нагрудным знаком Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия «За заслуги в уничтожении химического оружия» III степени, медалью «За содружество в области химического разоружения», медалью им. Титова.

Поздравляем Андрея Станиславовича с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

**Федеральное медико-биологическое агентство  
Санкт-Петербургское отделение Всероссийского общества токсикологов  
Коллектив ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России  
Редакция журнала «Токсикологический вестник»**



# БЮЛЛЕТЕНЬ

## Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

### Монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР) по оценке канцерогенного риска для человека

#### Том 91. Комбинированные эстроген-прогестаген контрацептивы и комбинированная эстроген-прогестаген менопаузальная терапия\*

*IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. Vol. 91 Lyon; France. — 2007.*

#### Комбинированные эстроген-прогестоген контрацептивы

Впервые оральные гормональные контрацептивы, обладающие способностью подавлять овуляцию, были предложены к применению в конце 50-х годов прошлого столетия в Соединенных Штатах Америки. Оттуда в 60-е годы началось их широкое распространение. С тех пор с целью снижения нежелательных эффектов менялись состав, дозы, последовательность применения гормонов. В последние годы ведущей тенденцией стало использование низких доз эстрогена, применение прогестагенов, обладающих меньшим андрогенным действием, разработка разнообразных комбинированных препаратов и различных способов введения. В препаратах последнего поколения наиболее часто используется этинил эстрадиол. Ассортимент предлагаемых прогестагенов очень широк. Эстроген и прогестаген обычно назначаются вместе в виде таблеток для приема во время месячного цикла, т. е. в течение 21 дня принимаются постоянные или варьирующие дозы гормонов с последующим 7-дневным перерывом. Комбинированные гормональные контрацептивы применяются в виде инъекций, подкожных имплантатов или вагинальных колец. Кроме того, эти вещества широко используются для срочной гормональной контрацепции. Препараты, предназначенные для этой цели, содержат высокие дозы гормонов и применяются в экстренных случаях после незащищенного полового акта. В настоящее время в мире более 100 миллионов женщин (по оценкам это 10% всех женщин репродуктивного возраста) используют ком-

бинированные гормональные контрацептивы, в основном, в виде оральных препаратов — таблеток. Наибольшее распространение они получили в развитых странах (16%), меньшее — в развивающихся (6%). В некоторых развитых странах гормональную контрацепцию использовало более 80% женщин, в развивающихся странах — 32%. В целом, применение комбинированной гормональной контрацепции растет, существенно различаясь в разных странах.

*Суммируя данные эпидемиологических и экспериментальных исследований, эксперты МАИР пришли к следующему выводу:* существует достаточно доказательств канцерогенности для человека комбинированных оральных эстроген-прогестаген контрацептивов. Эта оценка была сделана на основании увеличения риска возникновения рака молочной железы (РМЖ) у женщин, использующих или недавно использовавших эти препараты, а также повышения риска рака шейки матки и печени.

Доказана протективная роль этих препаратов в отношении развития рака эндометрия и яичников. Экспериментальные данные свидетельствуют о канцерогенности следующих комбинаций: этинилэстрадиола и этинодиола ацетата, местранола и норэтинодрела, этинилэстрадиола и левоноргэстрела, эстрадиола и левоноргэстрела. Комбинации эстрогенов этинилэстрадиола и местранола и прогестагенов норэтинодрела и линэстренола канцерогенны для экспериментальных животных.

Ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных получены в отношении комбинаций этинилэстрадиола и мегэстрола ацетата, местранола или этинилэстрадиола и хлормадинона ацетата, местранола и этинодиол диацетата, местранола и линэстренола, местранола или этинилэстрадиола и норэтистерона, этинилэстрадиола и норгэстрела.

Для следующих прогестагенов существуют ограниченные доказательства их канцерогенности для экспериментальных животных: хлормадинона ацетат, ципротерон ацетат, этинодиол

\* Перепечатка из информационного бюллетеня «Первичная профилактика рака», вып. № 1 (7-8), 2008.

ацетат, мигэстрол ацетат, норэтистерон ацетат и норэтистерон.

#### Общая оценка

Комбинированные оральные эстроген-прогестаген контрацептивы канцерогенны для человека (Группа I). Одновременно убедительно показана протективная роль этих препаратов в отношении рака эндометрия и яичников.

#### Комбинированная эстроген-прогестаген менопаузальная терапия

Комбинированная эстроген-прогестаген менопаузальная терапия (заместительная гормональная терапия – ЗГТ) включает совместное введение эстрогена и прогестагена женщинам, находящимся в менопаузе и постменопаузе. Эти гормоны могут вводиться раздельно или как комбинированные препараты. Вначале применяли только эстроген. Его использование приняло широкие масштабы в 60-е и в начале 70-х годов прошлого столетия, но снизилось после выявления в 1975 г. связи эстрогенотерапии с риском развития рака эндометрия. Когда для снижения риска к эстрогену был добавлен прогестаген, использование комбинированной ЗГТ в 80-е годы снова стало расти, особенно в развитых странах. В настоящее время она назначается женщинам, не имеющим в анамнезе овариэктомии, женщинам же, перенесшим удаление яичников, в качестве ЗГТ назначается только эстроген. Первоначально ЗГТ назначалась для облегчения состояния женщин во время менопаузы, в 90-е годы ее стали широко использовать с целью лечения и профилактики состояний, связанных с процессом старения. Комбинированные эстроген-прогестаген препараты нередко используются в ЗГТ, хотя раздельное введение этих компонентов по-прежнему доминирует. Коммерческие препараты выпускаются в формах, предна-

значенных для орального, подкожного и вагинального введения. В настоящее время в США наиболее распространенной практикой является постоянное воздействие обоих гормонов в фиксированных ежедневных дозах, в других странах преобладает курс лечения, при котором к ежедневному приему эстрогена периодически добавляется прогестаген. Некоторые комбинации препаратов и дозы, используемые в настоящее время, являются новыми, и их возможные отдаленные неблагоприятные последствия оценить пока невозможно.

На основании анализа эпидемиологических и экспериментальных данных о канцерогенной опасности комбинированной эстроген-прогестаген терапии эксперты МАИР пришли к следующим выводам: существуют убедительные доказательства канцерогенности для человека комбинированной эстроген-прогестаген терапии в отношении РМЖ, а также рака эндометрия в тех случаях, когда прогестагены принимаются менее 10 дней в месяц. При ежедневном приеме прогестагенов есть основание предполагать отсутствие канцерогенности этой терапии для эндометрия. Риск рака эндометрия тем меньше, чем больше число дней в месяце, в течение которых в курс лечения добавлялся прогестаген.

Существуют ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных конъюгированных эквин эстрогенов в сочетании с ацетатом медроксипрогестерона.

#### Общая оценка

Комбинированная эстроген-прогестаген менопаузальная терапия канцерогенна для человека (Группа I).

Л.Г.Соленова

д.б.н., ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН

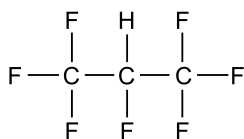
## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547.221

М.В.Бидевкина, Н.Г.Иванов

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», Москва

1,1,1,2,3,3,3-ГЕПТАФТОРПРОПАН  
(хладон 227 ea)



CAS №: 431-89-0. C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>F<sub>7</sub>. М.м. 169,98. T<sub>кип.</sub> – 16°C.

Бесцветный газ без запаха, не растворим в воде, хорошо растворим в этаноле.

Фторпроизводные алканов используются в промышленности, главным образом, в качестве фреонов, пропеллентов, при пожаротушении и исходного сырья для органического синтеза.

Фторированные алканы в силу их химической инертности и малой растворимости в биологических средах относятся к малотоксичным и малоопасным соединениям. Поступая ингаляционным путем, фторированные алканы быстро



и полно удаляются из организма с выдыхаемым воздухом. Обладают в основном наркотическим характером действия.

Экспериментальные исследования проводили на белых беспородных крысах-самках массой 230–250 г. С целью определения  $Lim_{ac}$  были испытаны следующие концентрации 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана:  $976000 \pm 112000$ ,  $382000 \pm 42000$  и  $127000 \pm 16000$  мг/м<sup>3</sup>. У животных регистрировали частоту дыхания, оценивали функциональное состояние нервной системы, печени и почек. 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан в концентрации на уровне  $976000$  мг/м<sup>3</sup> оказывал выраженное наркотическое действие. У животных наблюдали снижение частоты дыхания (оп.:  $93,1 \pm 4,6$ ; контр.:  $110,3 \pm 4,3$ ;  $p < 0,05$ ) и изменение большинства регистрируемых показателей поведенческих реакций: снижение горизонтальной (оп.:  $13,7 \pm 1,7$ ; контр.:  $19,4 \pm 2,9$ ;  $p < 0,05$ ) и вертикальной (оп.:  $5,2 \pm 0,8$ ; контр.:  $11,6 \pm 0,9$ ;  $p < 0,01$ ) подвижности крыс в тесте «открытое поле», увеличение латентного периода первого выглядывания (оп.:  $40,8 \pm 9,2$ ; контр.:  $21,7 \pm 5,3$ ;  $p < 0,05$ ) и снижение общего количества выглядываний (оп.:  $2,7 \pm 0,8$ ; контр.:  $7,5 \pm 2,6$ ;  $p < 0,05$ ) в тесте «ТКСО». Нарушение функций печени и почек не выявлено. При действии 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана в концентрации на уровне  $382000$  мг/м<sup>3</sup> у белых крыс зарегистрировано минимальное изменение поведенческих реакций: снижение горизонтальной подвижности (оп.:  $12,9 \pm 1,6$ ; контр.:  $18,3 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ; тест «открытое поле») и общего количества выглядываний в тесте «ТКСО» (оп.:  $4,8 \pm 1,9$ ; контр.:  $10,3 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ). Воздействие 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана в концентрации  $1276000$  мг/м<sup>3</sup> не приводило к каким-либо изменениям регистрируемых показателей интоксикации.  $Lim_{ac}$  1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана установлен на уровне  $382000$  мг/м<sup>3</sup> по изменению поведенческих реакций.

На основании проведенных исследований, а также по аналогии с ранее нормированным октафторпропаном, для 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана рекомендована ПДК в воздухе рабочей зоны  $3000$  мг/м<sup>3</sup>, пары, 4-ый класс опасности.

Метод определения в воздухе — газохроматографический. Нижний предел измерения  $1500$  мг/м<sup>3</sup>.

Материал поступил в редакцию 10.12.08.

УДК 577.182.76

М.И.Голубева<sup>1</sup>, Н.Г.Иванов<sup>2</sup>, М.В.Бидевкина<sup>2</sup>,  
Г.И.Рожнов<sup>1</sup>, Т.М. Орлова<sup>1</sup>, Е.В.Буданова<sup>3</sup>,  
Л.И.Крымова<sup>1</sup>

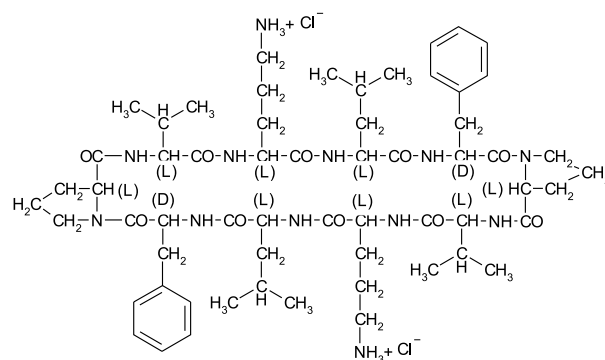
<sup>1</sup>ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,  
Старая Кулава, Московская обл.

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», Москва

<sup>3</sup>Московская медицинская академия им.  
И.М.Сеченова

**ЦИКЛИЧЕСКИЙ L-ЛЕЙЦИЛ-D-  
ФЕНИЛАЛАНИЛ-L-ПРОЛИЛ-L-ВАЛИЛ-L-  
ОРНИТИЛ-L-ЛЕЙЦИЛ-D-ФЕНИЛАЛАНИЛ-  
L-ПРОЛИЛ-L-ВАЛИЛ-L-ОРНИТИЛ  
ДИХЛОРИД**  
(Грамицидин С гидрохлорид)

Синонимы: грамицидин S, грамидин, грамицин S I, грамицин S-A, Casoxin C



CAS №: 113-73-5 (для основания).

$C_{60}H_{92}N_{12}O_{10} \cdot 2HCl$ . М.м. 1214,4.

Грамицидин С гидрохлорид (грамицидин) — полипептидный антибиотик, продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis* var. *G.-B.* Представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок с  $T_{пл.}$  278–279°C. Выпускается в виде 2% раствора в 70% спирте (жидкость светло-желтого или желтого цвета).

Бактерициден для большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, практически не вызывает привыкания. Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на стрептококки, стафилококки, пневмококки, возбудителей анаэробной инфекции и другие микроорганизмы, обладает выраженным сперматоцидным действием.

Механизм химиотерапевтического эффекта связан с повышением проницаемости мембран микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны, что приводит к осмотической неустойчивости клетки.

Применяется местно при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и горла, кожи и мягких тканей, в качестве противозачаточного средства и т.д. Суточная терапевтическая доза – 0,012 г (12 мг).

Грамицидин обладает низкой системной абсорбцией.

DL<sub>50</sub> (в/ж, мг/кг) для мышей самок – 2287, для мышей самцов – 2500, для крыс самцов – 2500 (умеренно опасно, 3-ий класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76). DL<sub>50</sub> (в/б, мг/кг) для мышей самцов – 23,0 (умеренно токсично, 3-ий класс токсичности по классификации К.К.Сидорова). DL<sub>50</sub> грамицидина С при в/б и в/в введении крысам составляет 17 мг/кг, при в/в введении мышам – 40 мг/кг.

Клиническая картина острого отравления при в/ж способе введения препарата мышам характеризовалась слабостью и потерей массы тела в течение 7–8 дней после введения. Клиническая картина острого отравления при внутрибрюшинном введении характеризовалась признаками раздражающего действия на слизистую оболочку брюшной полости: сразу после введения подопытные животные вытягивались, прогибали спину, при этом отмечалось значительное снижение двигательной активности, тяжелое дыхание.

Грамицидин обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз кроликов (развитие кератита после однократного воздействия), слабым раздражающим действием на кожу. Кожно-резорбтивное действие грамицидина не выявлено. Показана выраженная кумулятивная активность (мыши, метод Lim et al.), C<sub>сум</sub> составил 1,29.

Исследование острого ингаляционного воздействия грамицидина проводили на белых крысах самках и морских свинках при воздействии аэрозоля вещества в концентрациях 41,9±5,7, 7,8±0,94 и 1,8±0,06 мг/м<sup>3</sup>. У крыс оценивали функциональное состояние дыхательной и нервной систем, печени, почек, изучали антимикробное действие антибиотика (по количественному и качественному составу микрофлоры толстой кишки крыс, коэффициентам масс слепой кишки через 24 ч после ингаляции). Оценку сенсибилизирующего эффекта грамицидина проводили на морских свинках через 7 дней после ингаляционного воздействия на основании показателей реакции специфического лизиса лейкоцитов, реакции непрямо́й дегрануляции тучных клеток и состава периферической крови.

Аэрозоль грамицидина в концентрации на уровне 41,9 мг/м<sup>3</sup> вызывал у крыс урежение частоты дыхания, изменение количественного и качественного состава смывов из верхних дыхательных путей и легких. На этом уровне воздействия грамицидина зарегистрировано изменение практически всех параметров поведенческих реакций подопытных крыс. Антибактериальное действие грамицидина в данной концентрации проявлялось в изменении качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника. Коэффициент массы слепой кишки в подопытной группе крыс не отличался от контроля.

В опытах на морских свинках выявлено сенсибилизирующее действие препарата (увеличение специфического лизиса лейкоцитов периферической крови, усиление непрямо́й дегрануляции тучных клеток, увеличение числа эозинофилов).

Таким образом, грамицидин в концентрации 41,9 мг/м<sup>3</sup> обладает раздражающим, сенсибилизирующим, антибактериальным и общетоксическим действием, вызывает нарушение функций нервной системы и почек.

В более низкой концентрации на уровне 7,8 мг/м<sup>3</sup> грамицидин вызывал изменение поведенческих реакций (снижение горизонтальной подвижности в тесте «отрытое поле», уменьшение количества выглядываний в тесте «ТКСО») и оказывал антибактериальное действие. При исследовании микрофлоры кишечника крыс зарегистрировано снижение количества стафилококков (опыт: 5,8±0,6; контроль: 8,24±0,7 lg КОЕ/г фекалий; p < 0,05) и энтерококков (опыт: 5,86±0,7; контроль: 9,2±0,8 lg КОЕ/г фекалий; p < 0,05).

Ингаляционное воздействие аэрозоля грамицидина в концентрации 1,8 мг/м<sup>3</sup> не вызывало у подопытных животных каких-либо изменений регистрируемых показателей по сравнению с контролем.

На основании проведенных исследований Lim<sub>ac int</sub> аэрозоля грамицидина установлен на уровне 7,8 мг/м<sup>3</sup> (по изменению поведенческих реакций). Lim<sub>ac am</sub> (антимикробное действие) грамицидина также находится на этом уровне воздействия – 7,8 мг/м<sup>3</sup>.

Таким образом, зона специфического антимикробного действия грамицидина равна 1. Порог хронического действия по антимикробному влиянию (Lim<sub>ch am</sub>), рассчитанный с учетом полученного порога острого действия по этому эффекту, составил 2,85 мг/м<sup>3</sup>.

В связи с тем, что антимикробное влияние грамицидина не является лимитирующим, при проведении прогноза порога хронического ингаляционного действия и обосновании безопасного уровня аэрозоля препарата в воздухе рабочей зоны использованы уравнения, рекомендованные действующими методическими указаниями и учитывающие общетоксическое, в том числе выраженное кумулятивное действие препарата.

На основании установленных параметров токсикометрии, результатов прогноза, а также с учетом высокой кумулятивной активности для аэрозоля грамицидина С гидрохлорида в воздухе рабочей зоны утвержден ОБУВ 0,2 мг/м<sup>3</sup> с пометкой «+» – «требуется специальная защита кожи и глаз» (ГН 2.2.5.2440-09).

Определение грамицидина С гидрохлорида в воздухе проводится методом спектрофотометрии. Диапазон измеряемых концентраций 0,1–1,4 мг/м<sup>3</sup>.

*Материал поступил в редакцию 10.12.08.*

## НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Борисова О.А., Жиглявская О.А., Половинко А.Е. **Современные лекарственные средства: Витамины и минералы.** – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2008. – 896 с. 5000 экз.

**Как действовать в чрезвычайной ситуации: Справ. пособие / Глав. упр. МЧС России по г. Москве. Упр. гражд. защиты Москвы.** – М.: Полстар, 2008. – 32 с. 300000 экз.

Коробкина З.В., Попов В.А. **Профилактика наркотической зависимости у детей и молодежи: Учеб. пособие для вузов.** – 3-е изд., стереотип. – М.: Академия, 2008. – 189 с. – (Высш. проф. образование: Пед. специальности). 1000 экз.

Морозов В. **Особенности национального алкоголизма.** – 3-е изд., доп. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 175 с. 2000 экз.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Report № 103. Toxicity of possible impurities and by-products in fluorocarbon products, 2008.** <http://www.ecetoc.org>

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Document № 046: Potency values from the local lymph node assay: application to classification, labeling and risk assessment, 2008.** <http://www.ecetoc.org>

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **1. Article – The use of biomarkers for improved retrospective exposure assessment in epidemiological studies: summary of an ECETOC workshop.** November 2008. Author: Paul T.J. Scheepers. <http://www.ecetoc.org>

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **2. Article – The ECETOC approach to targeted risk assessment: lessons and experiences relevant to REACH. 04/2007.** Authors: Chris D. Money et al. <http://www.ecetoc.org>

International Agency for Research on Cancer (IARC), Vol. 92-Air pollution, part 1. **Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related industrial exposures.** 2008. <http://www.monographs.iarc.fr>

**К.К.Сидоров, А.А.Виноградова**

## НОВЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г. Г. Онищенко постановлением № 2 от 22.01.09 утвердил и ввел в действие с 30.04.09 гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2440-09 «Дополнение № 1 к гигиеническим нормативам «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.2308-07» и постановлением № 3 в указанные выше сроки утвердил и ввел в действие гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2439-09 «Дополнение № 4 к гигиеническим нормативам «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.1313-03».

## УТВЕРЖДЕНЫ

постановлением главного  
государственного санитарного  
врача Российской Федерации  
от 22 января 2009 г., № 2

2.2.5. Химические факторы производственной среды  
**ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ БЕЗОПАСНЫЕ УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ (ОБУВ)  
ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**  
Дополнение № 1 к ГН 2.2.5.2308-07  
Гигиенические нормативы  
ГН 2.2.5.2440-09\*

№ п/п	Наименование вещества	№ CAS	Формула	Величина ОБУВ, мг/м <sup>3</sup>	Преимущественное агрегатное состояние в воздухе в условиях производства
1	[1,1'-Бифенил]-4-ил-2-метилпроп-2-еноат (дифенилметакрилат)	46904-74-9	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	3	п+а
2	4-{N-[2-(имидазол-4-ил)этил]карбамоил}масляной кислоты (витаглутам, гистаминглутаровая кислота)		C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0,3	а
3	2,3,5,6-Тетрафлуоро-4-метоксиметилбензил-(EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3RS)-2,2-диметил-3-(проп-1-енил) циклопропанкарбоксилат (метофлутрин)	240494-70-6	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	1	п+а
4	Хлорфенил-2-метилпроп-2-еноат (пара-хлорфенилметакрилат)	16522-37-5	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Cl	1	п
5	Циклический L-лейцил-D-фенилаланил-L-пролил-L-валил-L-орнитил-L-лейцил-D-фенилаланил-L-пролил-L-валил-L-орнитил дихлоргидрат <sup>+</sup> (грамицидин С гидрохлорид, грамицидин С)		C <sub>60</sub> H <sub>92</sub> N <sub>12</sub> O <sub>10</sub> · 2HCl	0,2	а

*Примечание:*

а - аэрозоль

п - пары и (или) газы

п+а - смесь паров и аэрозоля

+ - соединения, при работе с которыми требуется специальная защита кожи и глаз

Приложение 1 (справочное)

**Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ**

Синонимы, технические, торговые и фирменные названия	Порядковый номер вещества в дополнении № 1
Витаглутам	2
Гистаминглутаровая кислота	2
Грамицидин С	5
Грамицидин С гидрохлорид	5
Дифенилметакрилат	1
Метофлутрин	3
пара-Хлорфенилметакрилат	4

\* – зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации, регистрационный номер 13345 от 16.02.09.



Приложение 2 (справочное)

## Учреждения – разработчики ОБУВ

Учреждения, представившие материалы по обоснованию ОБУВ	Порядковый номер вещества в дополнении № 1
ФГУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора	1, 3, 4
ГОУ ВПО «Российский Государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Проблемная научно-исследовательская лаборатория	5
ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»	2,5

## УТВЕРЖДЕНЫ

постановлением главного  
государственного санитарного  
врача Российской Федерации  
от 22 января 2009 г., № 3

2.2.5. Химические факторы производственной среды  
**ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК)  
ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**  
Дополнение № 4 к ГН 2.2.5.1313-03  
Гигиенические нормативы  
ГН 2.2.5.2439-09\*

№ п/п	Наименование вещества	№ CAS	Формула	Величина ПДК, мг/м <sup>3</sup>	Преимущественное агрегатное состояние в воздухе в условиях производства	Класс опасности
1	Диметилкарбонат	616-38-6	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20	п	4
2	2,2-Диметилтиазолидин <sup>+</sup>	19351-18-9	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NS	0,5	п	2
3	Дифенилкарбонат	102-09-0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	0,5	а	2
4	Метилфенилкарбонат	13509-27-8	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	1	п	2
5	5-Нитро-8-оксихинолин <sup>+</sup> (нитроксолин)	4008-48-4	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,5	а	2
6	Препарат «Этоксамин» <sup>+</sup> (по диметилэтаноламину)			5	п	3
7	Этиленкарбонат	94-49-1	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	20	п	4

## Примечание:

а - аэрозоль

п - пары и (или) газы

+ - соединения, при работе с которыми требуется специальная защита кожи и глаз

Приложение 1 (справочное)

## Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

Синонимы, технические, торговые и фирменные названия	Порядковый номер вещества в дополнении № 4
Нитроксолин	5

Приложение 2 (справочное)

## Учреждения – разработчики ПДК

Учреждения, представившие материалы по обоснованию ПДК	Порядковый номер вещества в дополнении № 4
ГОУ ВПО «Российский Государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Проблемная научно-исследовательская лаборатория	1, 2, 3, 4, 6, 7
ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»	5

\* – зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации, регистрационный номер 13378 от 17.02.09.

## ИНФОРМАЦИЯ

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

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока государственной регистрации
1	Карбодигидразид $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O}$	497-18-7	1,3-Диаминомочевина; 1,3-диаминокарбамид; карбонилдигидразин; карбоновой кислоты гидразид; карбоновой кислоты дигидразид; карбогидразид	77.99.26.8.У. 8074.8.06 ВТ 001744	10.04.2009
2	Натрий азид $\text{N}_3\text{Na}$	26628-22-8	Натриевая соль азотистоводородной кислоты; натрий тринитрид; азид натрия	77.99.26.8.У. 8075.8.06 АТ 001745	10.04.2009
3	1,1-Диметилгидразин $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$	57-14-7	Димазин; N,N-диметилгидразин; диметилгидразин асимметричный; диметилгидразин несимметричный	77.99.26.8.У. 2868.4.08 ВТ 002431	05.03.2009
4	Цирконий динитрат оксид дигидрат $\text{N}_2\text{O}_7\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	20213-65-4	Цирконил нитрат дигидрат; бис(нитрат-0)оксоцирконий; динитратоксоцирконий; цирконил азотно-кислый 2-водный	77.99.27.8.У. 4589.5.06 АТ 002805	01.03.2009
5	Бис[тетракис(гидроксиметил)фосфоний]сульфат $\text{C}_8\text{H}_{24}\text{O}_{12}\text{P}_2\text{S}$	55566-30-8	Октакис(гидроксиметил)фосфонийсульфат; тетракис(гидроксиметил)фосфоний сульфат (2:1); продукт TOLCIDE PS75 (водный раствор вещества)	77.99.27.8.У. 2364.3.06 ВТ 002806	01.03.2009
6	Полимер проп-2-еновой кислоты с этенсульфонатом натрия и этелидендифосфонатом тетранатрия $[[\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2]_l[\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_3\text{S}]_m \cdot [\text{C}_2\text{H}_2\text{Na}_4\text{O}_6\text{P}_2]_n]_x$	397256-50-7	Сополимер акриловой кислоты с винилсульфонатом натрия и винилиденди(фосфонатом)тетранатрия; продукт AQUARITE ESL (водный раствор вещества)	77.99.27.8.У. 2365.3.06 ВТ 002807	02.03.2009
7	Калий гипохлорит СКО	7778-66-7	Калий хлорноватисто-кислый; калий оксихлорид; калиевая соль хлорноватистой кислоты; калий хлорид оксид; калий гипохлорит	77.99.26.8.У. 4146.5.06 АТ 002810	24.03.2009
8	4,4'-Азобисбензоат динатрия $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_4$	19672-24-3	p-Азобисбензойной кислоты динатриевая соль; 4,4'-азоди(карбоксибензола) динатриевая соль; 4,4'-азодибензойной кислоты динатриевая соль; модификатор ДНС	77.99.26.8.У. 5447.6.06 ВТ 002811	27.03.2009
9	2-[[6-[(4-Амино-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил) метиламино]-1-гидрокси-3-сульфо-2-нафталил]азо]нафталин-1,5-ди-сульфонат тринатрия $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_7\text{Na}_3\text{O}_{10}\text{S}_3$	12225-85-3	Краситель органический активный оранжевый 2К; краситель оранжевый 13 (Reactive Orange 13); Procion Orange H-2R; C.I.18270	77.99.26.8.У. 3942.5.06 ВТ 002813	10.04.2009
10	Доц-1-ен ди-, три-, тетра- и пентамеры гидрированные		1-Децена димеры, тримеры, тетрамеры, пентамеры гидрированные (изопарафины); масла базовые полиальфаолефиновые марки: ПАОМ-2, ПАОМ-4, ПАОМ-6, ПАОМ-12, ПАОМ-13	77.99.26.8.У. 4399.5.06 ВТ 002814	20.04.2009

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
11	2-[2-(4-Нитросульфофенил)-2,1-этинил]-5-[(4-(4-сульфофенил)азофенил)-NNO-азокси]бензолсульфонат тринатрия $C_{26}H_{16}N_5Na_3O_{12}S_3$	39363-31-0	Синонимы: 2-[2-(4-Нитро-2-сульфонатфенил)винил]-5-[4-[(4-сульфонатфенил)дiazенил]фенил-NNO-азокси]бензолсульфонат тринатрия; краситель органический прямой оранжевый светопрочный 2Ж; краситель прямой оранжевый 34,39 (C.I.Direct Orange 34,39); Direct lightfast orange 2Zh; C.I.40215; C.I.40220; входит в состав красителя прямого хаки светопрочного	77.99.26.8.У. 5450.6.06 BT 002818	25.04.2009

**Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.**

## ИНФОРМАЦИОННАЯ СЛУЖБА CHEMICAL WATCH (КЕМИКАЛ ВОЧ)

Служба информации Chemical Watch является независимой организацией со штаб-квартирой в Великобритании (Шрусбери). Начиная с 2008 г. Chemical Watch предоставляет новейшую информацию, касающуюся регулирования рисков, создаваемых химическими веществами, и в первую очередь, связанную с применением Европейского регламента REACH (РИЧ) по регистрации, оценке, разрешению и ограничению обращения химических веществ. Цель этой службы — оказать помощь деловым кругам во всем мире в использовании регламента REACH. Приветствуется также предоставление информации в эту систему от заинтересованных организаций об их опыте выполнения правил REACH в целях продвижения своей продукции на европейский рынок.

Информация, содержащаяся на сайте Chemical Watch, включает:

- последние новости, касающиеся применения регламента REACH
- ежемесячный бюллетень, включающий описание и анализ отдельных случаев применения правил указанного регламента
- исследования, проводимые в связи с применением регламента REACH
- мероприятия, посвященные внедрению регламента REACH, конференции, семинары, курсы обучения

- перечень организаций, связанных с деятельностью REACH

- документацию по применению регламента REACH-свободный доступ для всех подписчиков в режиме он-лайн

- справочник служб REACH — свободный доступ для подписчиков.

Chemical Watch имеет хорошую обратную связь с авторами Руководства по управлению работами, связанными с REACH, так называемого Business Guide. Подписчики могут свободно скачивать краткое содержание этого руководства.

Подписчиками Chemical Watch являются около 4000 пользователей, включая правительственные организации, агентства по окружающей среде, крупные химические компании.

Относительно подписки на материалы Chemical Watch следует обращаться по адресу электронной почты: [editor@chemicalwatch.com](mailto:editor@chemicalwatch.com)

Собственные данные, представляемые для включения в информацию Chemical Watch, отражающие успешное применение правил REACH, возникающие при этом проблемные вопросы, требующие решения, проводимые мероприятия по тематике REACH, направлять по адресу: [news@chemicalwatch.com](mailto:news@chemicalwatch.com)

Более подробную информацию о деятельности Chemical Watch можно получить на сайте <http://chemicalwatch.com>

**ФГУЗ «РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ  
ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ»  
РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

**ПРЕДЛАГАЕТ НОВУЮ ВЕРСИЮ**

**АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ РАСПРЕДЕЛЕННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ПОИСКОВОЙ СИСТЕМЫ (АРИПС) «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА»**, предоставляющую широкий спектр возможностей при разработке паспортов безопасности, MSDS, проектов выбросов, сбросов, классификации отходов производства и потребления, проведении мониторинга, оценке риска, экспертных работ.

**АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** – электронная постоянно пополняемая база данных химических веществ, в том числе прошедших государственную регистрацию в системе Роспотребнадзора. По техническим характеристикам **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** представляет собой новый продукт, созданный с использованием последних достижений в области программирования. Использование современных методов разработки программного обеспечения позволило существенно расширить возможности работы с данными по каждому веществу, а также работу с данными программного обеспечения в любых современных оболочках.

**АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** содержит исчерпывающие сведения из ведущих отечественных и зарубежных баз данных. Вся информация представлена в структурированной форме, подобной информационной карте, составляемой на вещество при его государственной регистрации.

**АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** включает в себя:

- физико-химические характеристики
- данные о хранении, транспортировке, утилизации
- пожаровзрывоопасность
- параметры токсикометрии (показатели острой токсичности при различных путях поступления, кумулятивности, оценка специфических и отдаленных эффектов)
  - показатели экологической безопасности
  - гигиенические и экологические нормативы:

ОБУВ и ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, ОБУВ и ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воды, ПДК и ОДК в почве, МДУ в продуктах питания, ПДК и ОБУВ вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение

- классы (категории) опасности по влиянию на здоровье человека, окружающую природную среду, а так же обусловленные физико-химическими свойствами в соответствии с СГС
- коды и фразы риска, маркировку, номера ООН, КЭМ и номера аварийных карточек при железнодорожных, морских и других видах перевозки
- нормативные и библиографические данные.

Предлагаемый программный продукт предоставляет пользователю следующие возможности:

- просмотр полной информации о веществе (более 300 характеристик)
- поиск конкретного вещества с одновременным использованием более 50 условий
- ускоренный поиск вещества по фрагменту названия ШРАС, торговому наименованию, синониму, номеру CAS, номеру RTECS, EINECS, брутто формуле, дате и сроку регистрации.
- вывод в файл, печать, просмотр информации по конкретному веществу, списку веществ, сформированных в результате поиска по заданным параметрам
- актуализации и пополнения базы данных новыми веществами **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ**

Минимальные требования к компьютеру: процессор – Celeron 1,8, оперативная память – 1GB, свободное место на жестком диске 100 MB;

Требования к программному обеспечению: Windows XP Professional SP2, Windows Office 2003

*Более детальную информацию Вы можете найти на сайте [www. CHEMREG.ru](http://www.CHEMREG.ru)*

*Если Вас заинтересовала эта информация, Вы можете связаться с нами и оставить свою заявку:* Адрес: 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19А

Тел./факс: (495) 633-16-84

E-mail: [root@regchem.msk.ru](mailto:root@regchem.msk.ru)

Веб-сайт: [www.rpohv.ru](http://www.rpohv.ru), [www.rpohbv.ru](http://www.rpohbv.ru)