



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Трахтенберг И.М., Коршун М.Н., Козлов К.П. Ртуть как глобальный химический загрязнитель.....	2
Ушаков А.А., Салдан И.П., Карпова Т.Н., Панчук С.А., Катунина А.С. Эпидемиология острой химической травмы на примере крупного административно-промышленного центра.....	8
Зобов В.В., Петров К.А., Ланцова А.В., Резник В.С., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В. Длительность миорелаксантного действия некоторых производных урацила .....	12
Силкина Н.И., Микряков В.Р. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной системы тканей рыб при воздействии фенола и нафталина .....	19
Ливанов Г.А., Нечипоренко С.П., Лодягин А.Н., Колбасов С.Е. Разработка аэрозольной лекарственной формы препарата на основе перфторуглеродов для лечения острых поражений легких раздражающими веществами в эксперименте .....	23
Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И., Валамина И.Е., Береснева О.Ю., Макаренко Н.П., Денисенко С.А. Нейротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов.....	26
Пинигин М.А., Тепикина Л.А., Сафиулин А.А., Шипулина З.В., Плахин А.Е. Гигиеническое обоснование уточнения максимальной разовой ПДК диоксида азота в атмосферном воздухе .....	32
Софронов Г.А., Кутенко С.А., Гребенюк А.Н. Николай Васильевич Саватеев (к 85-летию со дня рождения) .....	36
Рецензии.....	38
<b>БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</b>	
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ.....	40
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам .....	45
<b>Информация</b> .....	46
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 69).....	48

Trakhtenberg I.M., Korshun M.N., Kozlov K.P. Mercury as a global chemical pollutant .....	2
Ushakov A.A., Saldan I.P., Karpova T.N., Pan-chuk C.A., Katunina A.S. Epidemiology of acute chemical trauma on the example of a large administrative and industrial center.....	8
Zobov V.V., Petrov K.A., Lantsova A.V., Reznik V.S., Akamsin V.D., Galyametdinova I.V. Duration of myorelaxantion action produced by certain uracil derivatives .....	12
Silkina N.I., Mikryakov V.R. Lipide peroxidation processes and anti-radical system in fish tissues exposed to phenol and naphthalene .....	19
Livanov G.A., Nechiporenko S.P., Lodyagin A.N., Kolbasov S.Ye. Development of a medicinal preparation in aerosol form basing on perfluorohydrocarbons to cure acute lesion of lungs caused by irritating substances in experiment.....	23
Kireyeva Ye.P., Katsnelson B.A., Degtyaryova T.D., Privalova L.I., Valamina I.Ye., Beresneva O.Yu., Makarenko N.P., Denisenko S.A. Nephrotoxic effect posed by lead and cadmium and its inhibition by a complex of bioprotective agents .....	26
Pinigin M.A., Tepikina L.A., Safiulin A.A., Shipulina Z.V., Plakhin A.Ye. Hygienic validation of a corrected single maximum allowable concentration of nitrogen dioxide in atmospheric air.....	32
Sofronov G.A., Kuteenko S.A., Grebenuk A.N. Nikolaj Vasilyevich Savateev (his 85th anniversary) .....	36
Reviews.....	38
<b>BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES</b>	
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances .....	40
New publications on toxicology and related disciplines.....	45
Information.....	46
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 69) .....	48

УДК 614.878:546.49

И.М.Трахтенберг, М.Н.Коршун, К.П.Козлов

## РТУТЬ КАК ГЛОБАЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЗАГРЯЗНИТЕЛЬ

*Институт медицины труда АМН Украины, Киев*

Сформулированы критерии отнесения веществ к глобальным загрязнителям. Представлены эколого-гигиенические аспекты загрязнения окружающей среды ртутью, подходы к мониторингу косной и живой природы, биосубстратов организма человека, отражены тенденции биологической профилактики меркуриализма, клинические аспекты течения ртутных интоксикаций, в частности, тактика ведения больных с выраженными и стертыми (микромеркуриализм) формами интоксикаций. В статье нашли отражение вопросы, рассмотренные на семинаре ЮНЕП Кемикалз, состоявшемся в Киеве 20-23.07.2004 г.

*Ключевые слова:* ртуть, глобальное химическое загрязнение, ртутная опасность.

**Введение.** Для того, чтобы быть признанным глобальным химическим загрязнителем окружающей среды, вещество должно сочетать в себе ряд свойств. Во-первых, в силу своих физико-химических свойств оно должно найти достаточно широкую сферу применения, что, в свою очередь, предопределяет значительные объемы его производства или импорта. Во-вторых, технология и основные сферы применения такого химического вещества должны обуславливать возможность поступления его в окружающую среду, «выход» за пределы оборудования и коммуникаций (в качестве примера – пирометаллургическое производство; распыление лакокрасочных материалов при их нанесении пульверизационным способом; использование ТЭС в качестве антидетонатора жидкого топлива в двигателях внутреннего сгорания). В-третьих, глобальные химические загрязнители отличаются стабильностью по отношению к физическим, химическим и биологическим факторам окружающей среды, разносятся на значительные расстояния потоками воздуха и течением рек, относительно легко мигрируют из почвы в воду, воздух и продукты питания (имеет место кругооборот, *circulus viciosus* между косными компонентами биосферы). Особую опасность представляют вещества, способные к биоконцентрации в пищевых цепях, и те соединения, трансформация которых в окружающей среде и живых организмах сопровождается образованием более токсичных и более опасных производных (такого рода изменение загрязнителя в окружающей среде получило название «токсификации», а в живом организме – «летальный синтез»). Еще один критерий отнесения экзогенного химического агента к категории глобальных загрязнителей – это сочетание относительно высокой токсичности и кумулятивности.

Наконец, весьма существенным признаком оценки ксенобиотика химической природы в ка-

честве глобального загрязнителя являются: реальная опасность его проникновения в организм человека и животных различными путями, широкий спектр возникающих биологических эффектов, вероятность развития отдаленных эффектов, особенно необратимых, связанных с повреждением генетического аппарата.

С позиции соответствия указанным критериям ртуть и ее соединения занимают особое место. Это обстоятельство было справедливо отмечено Б.А.Курляндским [13], который, опираясь на документы Международной программы по химической безопасности (МПХБ) и Международного форума по химической безопасности (МФХБ), напомнил, что «...ртуть будет в ближайшие годы привлекать к себе наибольшее внимание как в исследовательском, так и в организационном плане».

По отношению к металлам вообще ртуть занимает особое место еще и в силу крайне низкого кларка в земной коре. В силу этого даже не очень массивные эмиссии ртути могут существенно повысить локальный природный фон (естественный уровень) ртути в окружающей среде, что может сказаться на накоплении ртути биотой и появлением токсических эффектов.

Признанием значимости ртути как внешнесредового фактора, влияющего на здоровье человека, кроме многочисленных публикаций [19, 22, 28, 30, 34], является отнесение ртути к приоритетным загрязнителям окружающей среды ряда городов России [24], регулярно проводимые в С.-Петербурге научно-практические конференции на тему «Ртуть. Комплексная система безопасности» [25] и серия семинаров под названием «Проблема загрязнения ртутью – глобальная проблема, требующая разрешения», проводимых ЮНЕП Кемикалз по «Программе ЮНЕП по ртути» вместе с региональными центрами [32].

Общая характеристика ртути содержащих отходов

Источник (отрасль промышленного производства)	Химическая форма ртути в отходе		
	металлические включения	неорганические соединения	органические вещества
Предприятия черной и цветной металлургии	+	–	–
• производство ртути пирометаллургическим способом	+	–	–
Химическая промышленность	+	+	+
• производство хлора и каустической соды и другие электрохимические процессы на ртутном катоде	+	–	–
• производство ртути содержащих соединений различного назначения (реактивы, краски, катализаторы, медпрепараты)	+	+	+
Электротехника, приборостроение (вакуумная техника)	+	–	–
Остатки пришедших в негодность пестицидов	–	–	+
Агрегатное состояние отхода или его материального носителя			
Твердый (плотный)	+	+	+
Жидкий (сточные воды)	+ –	+	+ –
Газообразный (пары)	+	+ –	+ –

Характеристика ОЛЛ как отхода – твердый отход, содержащий ртуть в форме металлических включений и образующийся в сфере потребления и использования ртути содержащей продукции

**Эколого-гигиенические аспекты.** Несмотря на то, что за последние годы много сделано для уменьшения риска воздействия ртути на организм человека и окружающую среду, со ртутью продолжают соприкасаться работающие в приборостроении, энергетике, электрохимическом производстве, химическом и химико-фармацевтическом производстве, сотрудники исследовательских учреждений, работники медико-биологических, аналитических, контрольно-измерительных и других лабораторий, лица, привлекаемые к проведению демеркуризационных работ. Опасность воздействия ртути и загрязнения ею среды обитания человека связана также с промышленными ртутьсодержащими отходами как источниками вторичного загрязнения окружающей и производственной среды [1, 2, 23, 30].

Как известно, гигиеническая оценка ртути содержащих отходов (табл. 1) определяется их массой, химической формой ртути в отходе, агрегатным состоянием отхода (его материального носителя) и расположением отхода по отношению к жилой зоне. Особую опасность представляют отработанные люминесцентные лампы (ОЛЛ), небольшое содержание ртути в которых сочетается с хранением отработанных ламп в черте города, непосредственно на территории больниц, учебно-воспитательных и культурно-развлекательных учреждений, научно-исследовательских институтов, транспортно-складской зоны промышленных предприятий. Именно поэтому вопросы демеркуризации ОЛЛ продолжают оставаться в сфере интересов гигиенистов, технологов и служб охраны окружающей среды. Обобщенные

критерии и показатели эффективности и безопасности демеркуризации ртути содержащих отходов приведены в табл. 2, а данные по сравнительной характеристике «термической» и «ультразвуковой» демеркуризации ОЛЛ – в табл. 3.

Как известно, тяжелые металлы преимущественно (на 80–90% общей дозы) поступают в организм населения с продуктами питания. При исследовании 18-ти групп пищевых продуктов растительного и животного происхождения ртуть обнаружена на уровне следов в 9-ти группах продуктов (в 7-ми группах результат отрицательный) и только в 2-х группах (сливочное масло и кондитерские изделия) ртуть была обнаружена соответственно на уровне 0,002 и 0,004 мг/кг. Полученные результаты позволили авторам [6] сделать вывод о том, что проанализированные пищевые продукты по содержанию ртути являются экологически чистыми. В то же время по мере загрязнения окружающей среды на фоне возрастания роли воды и атмосферного воздуха как конкретных носителей вредных веществ удельный вес алиментарного поступления тяжелых металлов в организм человека уменьшается [5].

Особенностью действия химических веществ, в т.ч. тяжелых металлов и ртути в частности, на значительной территории Украины, пострадавшей от аварии на ЧАЭС, является их действие на фоне повышенного уровня радиации [22, 31]. Установлено, что малые уровни радиации усиливают токсические эффекты малых доз сулемы, а именно повышают уровень кумуляции ртути в почках – критическом органе при воздействии

## Критерии и показатели эффективности и безопасности демеркуризации ртутьсодержащих отходов

Критерий	Показатель
Экологические	Снижение общей массы отхода Снижение содержания ртути в отходе, превращение водорастворимых форм ртути в отходе в нерастворимые, летучих – в нелетучие
Гигиенические	Обеспечение безопасности условий труда в процессе демеркуризации
Эколого-гигиенические	Отсутствие дополнительного использования химических веществ
Экономические	Возможность утилизации отходов после демеркуризации Получение товарной ртути Низкая энергоёмкость процесса
Технологические	Возможность регулировать процесс демеркуризации Возможность дистанционного управления и контроля за процессом демеркуризации
Проектно-планировочные	Возможность реализации технических решения по обеспечению безопасности на рабочем месте оператора и защиты окружающей среды в ходе демеркуризации

Дополнительные критерии: размер СЗЗ предприятий по переработке отходов; придание «вторичной» ртути товарных свойств и наличие условий, необходимых для этого

ее неорганических и фенилртутных из числа органических соединений. При воздействии  $\gamma$ -излучения в низких дозах на фоне поступления ртути нарушалось восстановление гематологических показателей к концу острого пострационального периода (через 1 месяц после облучения) и имело место значительное сокращение продолжительности жизни экспериментальных животных [9]. Нельзя не упомянуть и о том, что ртуть названа среди наиболее часто встречающихся химических факторов аварий [20] и противоправных действий (сознательное загрязнение ртутью жилищ для ускорения решений квартирных вопросов).

**Мониторинг.** Своеобразным эпиграфом к данному разделу статьи может быть следующая формулировка из «Заключения» к известной монографии «Введение в геоигиену» [4], вышедшей в свое время по инициативе и под редакцией Н.В.Лазарева: «Забота о достаточном постоянстве гигиенических характеристик биосферы – это и есть важная часть заботы о будущем человечества». Начальным этапом проявления заботы о человечестве в такой постановке вопроса является мониторинг непосредственного химического окружения человека.

Основанием для мониторинга содержания ртути в биосубстратах человека как показателя загрязнения окружающей среды служат данные о наличии прямой корреляционной зависимости между содержанием тяжелых металлов в объектах окружающей среды и накоплением их в биосредах организма [14]. В то же время многоплановый характер ртути как токсического агента предопределяет необходимость мониторинга состояния окружающей среды и состояния здоровья человека [27]. Для проведения мониторинга состояния среды должны быть использованы методы, позволяющие определять

химическую форму ртути, а именно общую ртуть, отдельно ртуть в виде органических и неорганических соединений, водорастворимую форму ртути [16], что позволит оценить интенсивность процесса метилирования в конкретных условиях, эффективность проводимых мероприятий по уменьшению поступления ртути в окружающую среду и на основе этого прогнозировать возможный риск для здоровья человека. Мониторинг состояния здоровья человека может проводиться в двух вариантах: в форме фактического изучения состояния здоровья работающих и населения (в т.ч. детей), проживающего в непосредственной близости от объекта загрязнения, либо в форме определения в биосубстратах человека (кровь, моча, ногти, волосы) ртути или характерных, обусловленных исключительно или преимущественно действием ртути, биохимических показателей, таких как «биологические ПДК» или «тесты экспозиции». Превышение их при наличии соответствующей клиники позволяет обоснованно связывать заболевание с действием ртути и признавать его профессиональный характер. При действии метилртути (диметилртуть,  $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ , CAS № 22 967-92-6), ВАТ (Biological Tolerance Value) и ТМРС (Tentative maximum permissible concentration), в качестве показателя биологического действия принята концентрация ртути в моче 10 мкг/100 мл. Для неорганической ртути (CAS № 7439-97-6), ВЕИ (Biological Exposure Indices – показатели биологического воздействия, принятые Американской конференцией правительственных промышленных гигиенистов) рекомендует (планируют установить) в качестве теста экспозиции содержание ртути в моче на уровне 35 мкг/г креатинина, ВАТ (биологически допустимые значения) – 200 мкг/л, ТМРС (ориентировочные максимально допу-



стимые концентрации) – 50 мкг/г креатинина (аналогичные значения для крови соответственно составляют 1,5 мкг/100 мл, 5 мкг/100 мл и 2 мкг/100 мл).

Нельзя не отметить, что минимальное расхождение составляет 25-30% (ртуть в крови между ВЕ1 и ТМРС), максимальное расхождение в показателях между ВЕ1 и ВАТ превышает 6-кратное и касается содержания ртути в моче. Большой разброс имеет место в результатах определения содержания ртути в волосах. Так, в волосах работников электрохимического производства каустической соды содержание ртути колебалось в пределах 0,03-234,5 мкг/кг при «норме» < 0,005 мкг/кг [1]. Прямое отношение к мониторингу имеет раздельное определение химических форм ртути, находящихся в компонентах окружающей среды. Изучая особенности форм нахождения отдельных металлов в компонентах природной системы грунт-раствор, И.В.Кураева и соавт. [12] показали, что для Cu, Co, Zn и Ni типичными формами миграции в грунтовых растворах являются свободные катионы металлов и растворимые металл-органические комплексы. К сожалению, таких глубоких проработок в отношении форм ртути не проводилось, хотя соединениям ртути свойственно метилирование, и в прошлом ртутьорганические пестициды составляли значительный ассортимент среди используемых протравителей, что позволяет прогнозировать наличие

гигиенически значимых концентраций органической ртути в почве.

**Биологическая профилактика.** Исследователями разных стран – токсикологами-экспериментаторами и клиницистами продолжают работы по поиску средств биологической профилактики токсических эффектов ртути, поступившей в организм различными путями. Биологическая профилактика во многом основана на усилении тех механизмов, которые определяют эффективность лечебно-профилактического питания [7, 18, 29, 31]. В их числе уменьшение всасывания и усиление выведения ядов из организма, регуляция процессов биотрансформации в направлении образования менее токсичных продуктов метаболизма, конкурентные отношения между загрязнителями и присутствующими организму веществами за «овладение» биологически активными субстратами, улучшение функционирования выделительных органов, повышение общей неспецифической резистентности организма, компенсация усиленного расходования незаменимых пищевых веществ и т.д. В частности, получены новые данные о защитном эффекте пектинов и препаратов на основе полигалактуроновых кислот [10] и витамина Е [21]. Одним из механизмов биологической профилактики является создание более высокой концентрации противоионов, способных конкурировать за места связывания токсиканта с органами-мишенями. По от-

Таблица 3

**Сравнительная характеристика «термической» и «ультразвуковой» демеркуризации отработанных люминесцентных ламп (ОЛЛ)**

Показатель	Вид демеркуризации ОЛЛ	
	«термическая»	«ультразвуковая»
Снижение общей массы отхода	Не предусмотрено	
Снижение содержания ртути в отходе	+	+
Превращение водорастворимых форм ртути в отходе в нерастворимые	Не предусмотрено	
Наличие дополнительных вредных факторов на рабочем месте оператора	нагревающий микроклимат, шум	ультразвук
Обеспечение безопасности условий труда в процессе демеркуризации	затруднено	изначально предусмотрено технологией
Отсутствие дополнительного использования химических веществ	+	+
Возможность утилизации отходов после демеркуризации	+	+
Получение товарной ртути	+	+
Энергоемкость процесса	высокая	низкая
Возможность регулировать процесс демеркуризации	затруднена	процесс легко регулируем
Возможность дистанционного управления и контроля за процессом демеркуризации	+	+
Возможность реализации технических решения по обеспечению безопасности на рабочем месте оператора и защиты окружающей среды в ходе демеркуризации	затруднена	легко достижима

ношению к ртути и пострадиционным реакциям таким эффектом обладают ионы кальция и магния. С.Д.Ивановым и соавт. [8] показано, что низкоминерализованные Са- и Mg-содержащие минеральные воды являются эффективными модификаторами отрицательного влияния радиационно-ртутного воздействия на организм в малых дозах: снижают уровень ртути в почках, обусловленный поступлением в организм крыс  $Hg_2(NO_3)_2$  в течение 1 месяца до и 1 месяца после однократного внешнего общего  $\gamma$ -воздействия в дозе 25 сГр, и кроме того повышают выживаемость животных.

**Клинические аспекты.** Клинические аспекты проблемы меркуриализма рассматриваются на фоне снижения роли ртути (ее соединений) как причины профессиональных заболеваний. На тенденцию снижения профессиональной заболеваемости химического генеза в последнее время указывали Ю.И.Кундиев и А.М.Нагорная [11]. Как расценить такого рода тенденцию? С одной стороны, она отражает положительный результат деятельности гигиенистов труда по оздоровлению условий труда на рабочем месте. В то же время в силу многогранности неспецифических проявлений токсического влияния ртути на организм работающих (повышение уровня ЗВУТ, развитие микросимптоматики, синдрома хронической повышенной усталости и депрессии трудовых функций, учащение послеоперационных осложнений, снижение иммунологической реактивности) отсутствие диагностируемой в качестве профессиональной патологии химической этиологии от воздействия ртути не означает отсутствия проблем, нуждающихся в разрешении. Более того, благополучие, проявлением которого служит отсутствие зарегистрированных случаев профессионального меркуриализма, может оказаться ложным, если о наличии клинических эффектов действия ртути судить по более чувствительным показателям.

В опубликованных в последние годы работах рассмотрены вопросы тактики ведения больных хроническим меркуриализмом, эффективности тех или иных лечебных процедур, критериев наступившего в результате лечения улучшения состояния пациентов [15, 17]. В частности, авторы считают необходимым пересмотреть принятые в настоящее время среднестатистические референтные значения содержания ртути в биосредах организма в сторону снижения с учетом возраста пациентов. Кроме того, в работе содержится аргументация необходимости более внимательного отношения к беременным в третьем триместре, если в их анамнезе имеется указание на работу в условиях возможной экспозиции ртути. Основанием такого предложения служит

увеличение содержания ртути в крови беременных третьего триместра, что может сопровождаться увеличением содержания ртути в крови плода. Так как плацента не является барьером для тяжелых металлов, содержание ртути в крови плода (или новорожденного) примерно в 2 раза выше, чем содержание ртути в крови беременной (матери); содержание ряда тяжелых металлов в волосах новорожденных в 2-10 раз выше, чем их содержание в волосах матери, и чем выше содержание металла в волосах матери, тем больше его накопление в волосах ребенка к моменту рождения [26].

На фоне стертой клинической картины бóльший удельный вес приобретают данные о содержании ртути в биосубстратах и моче и результаты провокации унитиолом, в результате чего содержание ртути в моче увеличивается по данным [1] приблизительно в 2 раза.

**Выводы.** 1. Загрязнение окружающей среды ртутью – глобальная проблема, являющаяся предметом гигиенической и экологической токсикологии и подлежащая решению с позиций геогигии с учетом опыта разных стран и международного сотрудничества.

2. Способность мигрировать на значительные расстояния по воздуху и воде, распространяться за пределы страны-производителя в результате торговли изделиями, содержащими примеси ртути (продукты питания, химическое сырье – электролитическая щелочь и водород, люминесцентные лампы и приборы с ртутным заполнением, мыло, табак, зубные пасты и т.д.), предопределяет необходимость продолжения международных усилий для эффективного предупреждения «ртутной опасности».

3. Способность образовывать источники вторичного загрязнения воздуха за счет сорбции ртути компонентами строительных конструкций, производственным оборудованием, рабочей мебелью и т.д. предопределяет необходимость предусмотреть в системе противортутных мероприятий эффективную защиту строительных конструкций и элементов производственной среды от ртути, создание условий для последующего эффективного использования средств химической и физической демеркуризации.

4. Мероприятия по обеспечению ртутной безопасности должны носить комплексный, системный характер и включать административно-правовые, архитектурно-строительные, инженерно-технические, химико-аналитические, медико-биологические составляющие.

#### **Список литературы**

1. *Антипанова Н.С., Громова Т.И., Домрачева В.А. и др. Гигиеническая оценка содержания ртути в организме работников электрохимического про-*

изводства каустической соды // Гиг. и сан., 2002. — № 4. — С. 28-29.

2. **Баке М.Я., Аулика Б. В., Лусе И.Ю.** Риск влияния химического фактора на здоровье стоматологов // Гиг. и сан. — 2002. — № 4. — С. 29-30.

3. Биологический мониторинг химических воздействий на рабочем месте // Токсиколог. вестн., 1997. — № 4. — С. 25-29; — № 5. — С. 35-39.

4. Введение в гигиену. — М-Л.: Наука, 1966. — 324 с.

5. **Грищенко С.В., Гринь Н.В., Степанова М.Г. и др.** Гигиеническая оценка приоритетности различных путей поступления тяжелых металлов в организм жителей экокризисного региона // Довкілля та здоров'я, 2004. — № 1 (28). — С. 6-9.

6. **Дев'ятка Д.Г., Ковальчук Л.В., Сергета І.В. и др.** Вміст деяких важких металів у харчових продуктах Вінницької обл. // Довкілля та здоров'я, 2004. — № 3 (30). — С. 38-42.

7. **Доценко В.А., Булдаков А.С.** Современные проблемы лечебно-профилактического питания промышленных рабочих // Мед. труда, 1998. — № 9. — С. 37-41.

8. **Иванов С.Д., Кованько Е.Г., Ямианов В.А. и др.** Влияние минеральной воды на показатели биомониторинга и биотестирования малых доз радиационно-ртутных воздействий // Токсиколог. вестн., 2004. — № 1. — С. 21-25.

9. **Иванов С.Д., Семенов В.В., Кованько Е.Г. и др.** Влияние малых доз радиации на токсические эффекты низких концентраций ртути // Токсиколог. вестн., 2002. — № 4. — С. 34-39.

10. **Козлов К.П., Губар І.В., Діденко М.М.** Вплив пектину на розподіл та виведення хлориду ртуті (II) // Укр. науково-медичн. молодіжн. журн., 2004. — № 3-4. — С. 50-53.

11. **Кундієв Ю.І., Нагорна А.М.** Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження // Укр. журн. з проблем мед. праці, 2005. — № 1. — С. 3-11.

12. **Курасєва І.В., Білик В.Ж.** Комплексоутворення металів у природній системі ґрунт-розчин // Методи хімічного аналізу. Тези доповідей Другого міжнародного симпозиуму, Ужгород, 14-17 червня 2005. — С. 48-49.

13. **Курляндский Б.А.** Основные направления международной деятельности по медицинским проблемам химической безопасности и возможность их реализации в Российской Федерации // Токсиколог. вестн., 2001. — № 6. — С. 2-5.

14. **Ларионова Т.К.** Биосубстраты человека в эколого-аналитическом мониторинге тяжелых металлов // Мед. труда, 2000. — № 4. — С. 30-33.

15. **Лахман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. и др.** Течение энцефалопатии в отдаленном периоде профессиональной ртутной интоксикации // Мед. труда, 2003. — № 3. — С. 46-48.

16. **Линник П.Н., Набиванец Б.И.** Формы миграции металлов в поверхностных водах. — Л.: Гидрометеиздат, 1986. — 240 с.

17. **Малов А.М., Иванова Т.М., Петров А.Н. и др.** Особенности диагностики и тактики ведения больных при меркуриализме // Токсиколог. вестн., 2004. — № 5. — С. 8-15.

18. Методические рекомендации по организации профилактического питания рабочих, контактирующих с тяжелыми металлами. №3084-84. — М.: МЗ СССР, 1984. — 14 с.

19. **Мудрый И.В., Короленко Т.К., Никула Р.Г. и др.** Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) // Лікарська справа, 2002. — № 5-6. — С. 6-10.

20. **Мусийчук Ю.И.** Химические аварии с позиций организации медицинской помощи // Мед. труда, 1997. — № 6. — С. 27-30.

21. **Осипова В.П., Пименов Ю.Т., Берберова Н.Г. и др.** Защитный эффект витамина Е при экотоксическом влиянии ртути на активность цитохромоксидазы // Токсиколог. вестн., 1999. — № 4. — С. 21-25.

22. **Паранько Н.М., Белицкая Э.Н., Карнаух Н.Г. и др.** Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на иммунный статус населения. — Днепропетровск: Полиграфист, 2002. — 143 с.

23. **Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можяев Е.А.** Твердые отходы и их влияние на здоровье (обзор) // Гиг. и сан., 1998. — № 3. — С. 57-61.

24. **Ревич Б.А.** К определению перечня приоритетных загрязняющих веществ в окружающей среде городов России // Токсиколог. вестн., 2000. — № 5. — С. 6-12.

25. Ртуть. Комплексная система безопасности. Сб. материалов 111-й научно-практической конференции. СПб., 1999. — 156 с.

26. **Симонова Н.И.** Закономерности формирования и оценка техногенных экологических рисков в промышленных городах России // Мед. труда, 2002. — № 5. — С. 3-8.

27. **Тютиков С.Ф.** Ртуть в окружающей среде и в организме животных в центральном Черноземье // Гиг. и сан., 1999. — № 3. — С. 13-15.

28. Global mercury assessment. UNEP-Chemicals. Geneva, 2002. -258 p.

29. **Kozlov K., Andrusyshyna I., Melnyk J. et al.** Experimental data on biological prophylaxis of occupational and environmental mercury pathology. 23rd International Symposium «Industrial Toxicology «03» Proceedings, June 18-20, 2003. Bratislava. — P. 246-249.

30. **Moreira J.C., Pivetta F.** Human and Environmental Contamination by Mercury from Industrial Uses in Brazil // Water, Air, Soil Pollution, 1997. — V. 97. — № 3-4. — P. 241-247.

31. **Nesterenko V.B., Nesterenko A.V., Babenko V.I. et al.** Reducing the 137Cs-load in the organism of

«Chernobyl» children with apple-pectin // *Swiss Med Wkly*, 2004. – V. 134. – № 1-2. – P. 24-27.

32. *Regional Awareness Raising Workshop on mercury pollution – a global problem that needs to be addressed. Kiev, Ukraine, 20-23 July 2004. UNEP Chemicals.* – 194 p.

33. *Richardson M., Trakhtenberg I.M., Korshun M.N. Organomercury Compounds: Some Toxicological*

*Aspects // Environm. Management and Health*, 1993. – V. 4. – № 1. – P. 16-20.

34. *Wangberg I., Munthe J., Pirrone N. et al. Atmospheric Mercury Distribution in Northern Europe and in the Mediterranean Region // Atmospheric Environment.*, 2001. – № 35. – P. 3019-3025.

Материал поступил в редакцию 03.01.06.

I.M.Trakhtenberg, M.N.Korshun, K.P.Kozlov

## MERCURY AS A GLOBAL CHEMICAL POLLUTANT

*Institute of Occupational Health, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev*

Criteria for referring substances to global pollutants are set Environmental and hygienic aspects of the mercury pollution of the environment are presented as well as approaches to the monitoring of living and non-living nature; human biosubstrates; trends in biological prophylaxis of mercurialism and clinical aspects of mercury intoxication are shown, in particular, tactics of treatment of patients with expressed and hidden forms of intoxication (microme,rcurialism). Issues addressed at the UNEP Chemicals Workshop held in Kiev on 20-23 07.04 are highlighted.

УДК 616-001:614.878

А.А.Ушаков, И.П.Салдан, Т.Н.Карпова, С.А.Панчук, А.С.Катунина

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА ПРИМЕРЕ КРУПНОГО АДМИНИСТРАТИВНО-ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА\*

*Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, Барнаул*

Наибольшее количество острых отравлений за период с 1997 по 2004 гг. приходится на неработающих (35,17%), работающих (12,98%), учащихся (13,4%) и пенсионеров (11,49%).

В структуре острых отравлений наибольшая доля приходится на отравления спиртосодержащей продукцией и лекарственными препаратами. Наименьший удельный вес составляют отравления продуктами питания и ядами животного происхождения.

**Ключевые слова:** острые отравления химической этиологии, динамика острых отравлений, структура острых отравлений по возрастным группам населения и по его социальному статусу.

В представленном материале приведены некоторые аналитические данные по г. Барнаулу (административный центр Алтайского края, Сибирский федеральный округ), по оценке ситуации с острыми отравлениями химической этиологии (далее – ОО ХЭ) за 1997–2004 гг.

ОО ХЭ среди населения г. Барнаула по их видам распределились следующим образом: 1-ое ранговое место – спиртосодержащей продукцией (10,3 на 10000 населения), 2-ое ранговое место – лекарственными препаратами (9,54 на

10000 населения) и далее со значительно меньшим среднемноголетним уровнем: угарным газом, неуточненными веществами (ядом), товарами бытового назначения, наркотическими веществами, уксусной кислотой, продуктами питания.

Темп прироста ОО ХЭ среди населения Барнаула в 2004 г., относительно 1997 г., составил: спиртосодержащей продукцией – 1,7%, в т.ч. этиловым спиртом – 40,7%, лекарственными препаратами – 46,9%, угарным газом – 97,9%, неуточненными веществами (ядом) – в 2,8 раза, товарами бытового назначения – в 2,4 раза, наркотическими веществами – в 2,4 раза, продуктами питания – в 3,6 раза, ядом животного проис-

\* С целью дальнейшего совершенствования системы учета острых отравлений редколлегия просит читателей высказать мнения и предложения по поводу предлагаемой в статье рубрики населения по социальной структуре.



Таблица 1

Доля острых отравлений химической этиологии в Барнауле по возрастным группам населения за 1997–2004 гг.

Возрастная группа	Количественное значение, %
0–6 лет	7,18
7–16 лет	10,73
17–24 года	18,72
25–39 лет	24,04
40–49 лет	17,49
50 лет и старше	21,83
ИТОГО	100

хождения относительно 2003 г. (начало ведения мониторинга по данному виду острых отравлений) составил 50%. В то же время, по ряду видов острых отравлений показатель 1997 г. превышает показатель 2004 г., а именно по неуточненным спиртам в 2,4 раза, суррогатам алкоголя в 1,8 раза, уксусной кислоте в 1,1 раза.

ОО ХЭ, закончившиеся летальным исходом, распределились следующим образом: 1-ое ранговое место – спиртосодержащей продукцией (2,71 на 10000 населения), 2-ое ранговое место – угарным газом (1,1 на 10000 населения) и далее с более низким среднемноголетним уровнем: неуточненными веществами (ядом), уксусной кислотой, лекарственными препаратами, наркотическими веществами, товарами бытового назначения, продуктами питания.

Темп прироста ОО ХЭ, закончившихся летальным исходом, в 2004 г. относительно 1997 г. составил: угарным газом – 26,3%, неуточненными веществами (ядом) – в 2,5 раза, наркотическими веществами – в 3,3 раза, товарами бытового назначения – в 1,9 раза. Исключение составили острые отравления, по которым показатель 1997 г. превышает показатель 2004 г.: спиртосодержащей продукцией – в 1,1 раза, в т.ч. этиловым спиртом – в 1,2 раза, суррогатами алкоголя – в 2,7 раза, лекарственными препаратами – в 1,1 раза, уксусной кислотой – в 1,5 раза.

По возрастным группам населения процентное соотношение ОО ХЭ приведено в табл. 1, из которой видно, что наибольшее количество ОО

ХЭ за анализируемый период приходится на возрастные группы 50 лет и старше и на 25–39 лет – в сумме 45,9%.

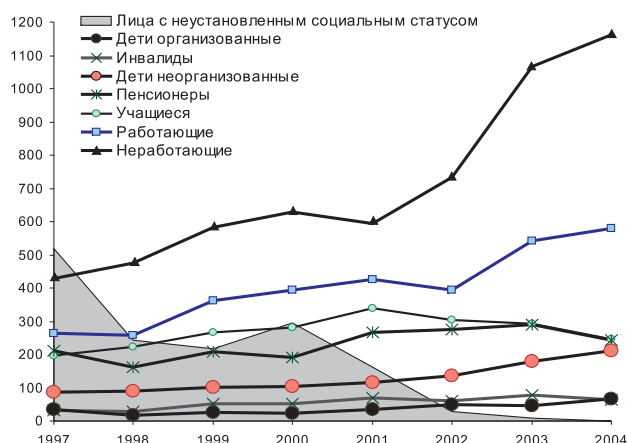
На рис. приведена динамика ОО ХЭ по социальной структуре населения (в абсолютных цифрах). Наибольшее количество острых отравлений приходится на категории лиц, включающих в себя неработающих (35,17%), работающих (19,98%), учащихся (13,34%) и пенсионеров (11,47%), которые в сумме составляют 79,96% (за период с 1997 по 2004 гг.). За анализируемый период отмечался прирост острых отравлений среди категории лиц: неработающих в 2,7 раза (с 428 до 1161), работающих в 2,2 раза (с 265 до 580), учащихся в 1,3 раза (с 196 до 246), пенсионеров в 1,2 раза (с 211 до 244), детей неорганизованных в 2,5 раза (с 86 до 211), инвалидов в 1,9 раза (с 33 до 64), детей организованных в 1,9 раза (с 35 до 68). Исключение составили ОО ХЭ среди категории лиц с неустановленным социальным статусом, в которой прослеживается значительное снижение острых отравлений с 519 в 1997 г. до 10 случаев в 2003 г., а в 2004 г. в данной категории отравлений зарегистрировано не было.

В структуре острых отравлений (спиртосодержащей продукцией, лекарственными препаратами, угарным газом, неуточненными веществами, наркотическими веществами, уксусной кислотой) наибольшее количество случаев приходится на категорию лиц, не имеющих работу (37,78, 30,38, 25,44, 38,05, 62,45 и 34,5%, соответственно). Исключение составили острые отрав-

Таблица 2

Наркотические вещества, употребление которых установлено в Барнауле, и их доля от общего количества за 1997–2004 гг.

Наименование рубрик наркотических веществ и их коды по МКБ-10	Доля от общего количества, %
Другие и неуточненные наркотики (опиата) (Т40.6)	50,48
Опий (Т40.0)	31,23
Героин (Т40.1)	9,29
Каннабис (канабиноиды) (Т40.7)	5,36
Другие синтетические наркотики (петидин) (Т40.4)	2,87
Другие опиоиды (кодеин, морфин) (Т40.2)	0,77
ИТОГО	100



**Рис. Динамика острых отравлений химической этиологии в Барнауле по социальной структуре населения за 1997–2004 гг. (в абсолютных цифрах)**

ления товарами бытового назначения и продуктами питания, где на первом месте — работающие граждане (34,45 и 29,61%), на втором — не работающие (29,2 и 25,7%).

Наибольшее количество острых отравлений приходится на следующие социальные группы: 0–6 лет — дети неорганизованные, 7–16 лет — учащиеся, 17–24 года — не работающие, 25–39 лет и 40–49 лет — не работающие, 50 лет и старше — пенсионеры.

В структуре острых отравлений (по их видам) ведущими возрастными группами являются:

- для спиртосодержащей продукции — 25–39 лет (24,45%), 40–49 лет (25,79%), 50 лет и старше (31,79%). Итого: 82,03% от всех анализируемых возрастных групп. Одновременно обращают на себя внимание возрастные группы: 0–6 лет и 7–16 лет, на которые приходится 0,28 и 9,85%, соответственно;

- для лекарственных препаратов — 7–16 лет (14,99%), 0–6 лет (17,88%), 25–39 лет (21,29%), 17–24 года (29,22%). Итого: 83,38%;

- для угарного газа — 17–24 года (13,56%), 40–49 лет (19,92%), 25–39 лет (22,3%), 50 лет и старше (30,96%). Итого: 86,74%;

- для неутонченных веществ (ядов) — 7–16 лет (10,49%), 17–24 года (15,04%), 40–49 лет

(18,86%), 25–39 лет (25,77%), 50 лет и старше (26,42%). Итого: 96,56%;

- для товаров бытового назначения — 17–24 года (10,58%), 0–6 лет (12,03%), 25–39 лет (23,06%), 40–49 лет (24,32%), 50 лет и старше (24,68%). Итого: 94,67%;

- для наркотических веществ — 25–39 лет (36,02%), 17–24 года (48,08%). Итого: 84,1%;

- для уксусной кислоты — 17–24 года (14,85%), 40–49 лет (19,3%), 25–39 лет (23,86%), 50 лет и старше (39,18%). Итого: 97,19%. Одновременно обращает на себя внимание возрастная группа 7–16 лет, на которую приходится 9,77%;

- для продуктов питания — 17–24 года (14,53%), 40–49 лет (16,2%), 7–16 лет (16,76%), 25–39 лет и 50 лет и старше (по 24,02%). Итого: 95,53%.

В рассматриваемых возрастных группах основными причинами острых отравлений (по их видам) являются:

- 0–6 лет — лекарственные препараты и товары бытового назначения (76,94 и 11,49%, соответственно). Итого: 88,43% от всех анализируемых острых отравлений.

- 7–16 лет — лекарственные препараты и спиртосодержащая продукция (43,18 и 30,64%, соответственно). Итого: 73,82%.

- 17–24 года — лекарственные препараты, наркотические вещества и спиртосодержащая продукция (48,26, 16,64 и 13,99%, соответственно). Итого: 78,89%.

- 25–39 лет — спиртосодержащая продукция и лекарственные препараты (33,94 и 27,38%, соответственно). Итого: 61,32%.

- 40–49 лет — спиртосодержащая продукция и лекарственные препараты (49,2 и 14,93%, соответственно). Итого: 64,13%.

- 50 лет и старше — спиртосодержащая продукция, лекарственные препараты и угарный газ (48,59, 11,57 и 11,48%, соответственно). Итого: 71,64%.

В структуре ОО ХЭ наибольшая доля приходится на отравления спиртосодержащей продукцией (33,37%) и отравления лекарственными препаратами (30,92%). В сумме они составляют

Таблица 3

**Лекарственные препараты, на которые приходится наибольшее количество злоупотреблений в Барнауле за 1997–2004 гг.**

Наименование блоков лекарственных препаратов и его коды по МКБ-10	Доля от общего количества, %
Диуретики и другие неутонченные лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества (Т50)	30,4
Психотропные средства, не классифицированные в других рубриках (Т43)	17,98
Противосудорожные, седативные, снотворные и противопаркинсонические средства (Т42)	16,07
Препараты, действующие преимущественно на сердечно-сосудистую систему (Т46)	12,34

64,29% от всех отравлений. Наименьший удельный вес составляют отравления продуктами питания (1,11%) и ядом животного происхождения (0,17%). В структуре острых отравлений спиртосодержащей продукцией (далее – ОО ССП) ведущее место занимает отравление этиловым спиртом (73,15%) с процентом летальности 97,81 и уровнем летальности 35,17%.

Среди случаев, закончившихся летальным исходом, наибольшая доля приходится на отравления спиртосодержащей продукцией (47,61%), угарным газом (19,35%) и на отравления неуточненными веществами (ядом) – 16,39%. В сумме они составляют 83,35% от всех отравлений. По видам острых отравлений (на 100 отравившихся) наибольший уровень летальности приходится на отравления угарным газом (44,06), неуточненными веществами (ядом) (39,50), спиртосодержащей продукцией (26,31) и на отравления уксусной кислотой (20,35).

Летальность от ОО ССП среди населения Барнаула за исследуемый период составляет 47,61%, в т.ч. в возрастных группах:

0–6 лет	– 0,07%
7–16 лет	– 0,0%
17–24 года	– 1,48%
25–39 лет	– 16,54%
40–49 лет	– 29,89%
50 лет и старше	– 52,02%.

Таким образом, наиболее критической возрастной группой в структуре ОО ССП является возрастная группа 50 лет и старше.

Из всех случаев острых отравлений лекарственными препаратами (далее – ОО ЛП) среди населения Барнаула за исследуемый период на попытки самоубийств приходится – 56,83%, в т.ч. в возрастных группах:

0–6 лет	– 0,04%
7–16 лет	– 15,11%
17–24 года	– 38,7%
25–39 лет	– 26,94%
40–49 лет	– 9,5%
50 лет и старше	– 9,71%.

Таким образом, наиболее критическими возрастными группами в структуре ОО ЛП, употребляемыми с целью самоубийства, являются возрастные группы: 17–24 года, 25–39 лет и 7–16 лет. Необходимо также обратить внимание, что из всех случаев ОО ЛП в возрастной группе 0–6 лет случайное их употребление составляет 59,32%.

Также высокие показатели по попыткам самоубийств среди населения г. Барнаула за исследуемый период приходятся на случаи употребления уксусной кислоты в возрастных группах:

17–24 года	– 21,68%
25–39 лет	– 29,08%

40–49 лет	– 18,11%
50 лет и старше	– 27,81%.

Таким образом, в приведенных возрастных группах населения Барнаула попытки самоубийств посредством уксусной кислоты весьма высоки. Наиболее критическими являются возрастные группы: 25–39 лет и 50 лет и старше.

Из всех случаев острых отравлений наркотическими веществами (далее – ОО НВ) среди населения Барнаула за исследуемый период наибольшее количество случаев приходится на следующие возрастные группы:

7–16 лет	– 9,77%
17–24 года	– 48,08%
25–39 лет	– 36,02%.

Таким образом, лица от 17 до 39 лет (в сумме 84,1%) являются группой наиболее употребляющей наркотические вещества.

Из общего числа летальных исходов от отравлений наркотическими веществами основная доля приходится на возрастную группу 17–24 года – 52,38% с летальностью 25,35%. Среди лиц женского пола процент ОО НВ составляет 13,51, в том числе по возрастным группам: 17–24 года (55,32%), 25–39 лет (28,37%), 7–16 лет (14,89%). Наркотические вещества (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем – 10-ый пересмотр), употребление которых установлено в Барнауле за исследуемый период и их доля от общего количества приведены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что основными употребляемыми наркотиками являлись: в 1997 и 1998 гг. – опий (доля употребления составляла 79,38 и 71,05%, соответственно), с 1999 по 2004 гг. – другие и неуточненные наркотики (опиата) (доля употребления составляла 54,26, 50,94, 59,22, 39,84, 64,29 и 63,87%, соответственно). Наибольший процент ОО НВ за анализируемый период приходится на 2004 г. – 22,79 от всех ОО ХЭ. Наибольший процент летальности в структуре всех острых отравлений также приходится на 2004 г. (22,85).

Лекарственные препараты, на которые приходится наибольшее количество злоупотреблений (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем – 10-ый пересмотр) по Барнаулу за исследуемый период приведены в табл. 3. Из табл. 3 видно, что наибольшее количество острых отравлений приходится на лекарственный блок – «Диуретики и другие неуточненные лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества» (30,4%).

*Материал поступил в редакцию 06.07.05.*

A.A.Ushakov, I.P.Saldan, T.N.Karpova, C.A.Panchuk, A.S.Katunina

## EPIDEMIOLOGY OF ACUTE CHEMICAL TRAUMA ON THE EXAMPLE OF A LARGE ADMINISTRATIVE AND INDUSTRIAL CENTER

Territorial Administration of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Altai Krai, Barnaul

The highest incidence of poisoning for the period of 1997 to 2004 was registered among unemployed (35.17%), working people (12.98%), students (13.4%) and pensioners (11.49%). In the structure of poisoning most of them account for alcohol-containing beverages and medicinal preparations. The least specific weight was attributed to poisoning by food stuff and poisons of animal origin.

УДК 615.216:595.324:547.854

В.В.Зобов\*, К.А.Петров, А.В.Ланцова, В.С.Резник, В.Д.Акамсин, И.В.Галяметдинова

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ МИОРЕЛАКСАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

Среди 10 урацилсодержащих ингибиторов холинэстераз тетраалкиламмониевой природы выявлено 5 соединений, способных в дозах 1/30–1/300 от  $DL_{50}$  без угнетения дыхания оказывать избирательный миорелаксантный эффект на локомоторные мышцы мышей, крыс и собак в тесте «бег на третбане». Наиболее высокий ранг длительности миорелаксантного действия демонстрируют два производных 6-метилурацила, содержащих о-нитро(циан)бензилдиэтилпентиламмониевые заместители при  $N_1$  и  $N_3$  атомах пиримидинового цикла. Длительность эффекта урацилсодержащего тиофосфонатного производного, ГД-42, прозерина, оксазила и BW284c51 не превышала 2–4 ч.

**Ключевые слова:** ингибиторы ацетилхолинэстеразы, тетраалкиламмониевые производные урацила, длительность миорелаксантного действия, широта миорелаксантного действия.

**Введение.** Ранее проведенные исследования дали убедительное основание для выделения некоторых производных 6-метилурацила, содержащих о-нитро(циан)бензилдиэтилпентиламмониевые заместители при  $N_1$  и  $N_3$  атомах пиримидинового цикла (соединения **3** и **4**)\*\*, в новый класс «необратимо-действующих», высокоизбирательных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ; К.Ф. 3.1.1.7), не содержащих ацилирующих или алкилирующих функций [1, 10]. При этом был зафиксирован первый случай образования чрезвычайно прочного комплекса «синтетический лиганд – АХЭ» без образования ковалентных связей с ферментом; препарат АХЭ, ингибированный под действием соединения **3**, не восстанавливался даже после диализа и гель-фильтрации [1]. Характерное для соединений **3** и **4** прогрессирующее во времени ингибирование АХЭ *in vitro* уже в наномолярных концентрациях, позволяет причислить их также к разряду медленно и прочно связывающихся («tight-binding», «stoichiometric») ингибиторов АХЭ [18].

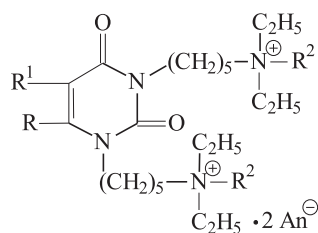
Указанные выше особенности взаимодействия отдельных представителей тетраалкиламмониевых производных 6-метилурацила с АХЭ в условиях *in vitro* [1, 10] ставят вопрос о том, в какой мере они реализуются в условиях *in vivo*, в частности, на параметрах миорелаксантной активности ( $DE_{50}$ ), безопасности ( $DL_{50}/DE_{50}$ ) и длительности миорелаксантного действия. Целью исследования было определение некоторых особенностей структуры тетраалкиламмониевых (соединения **1-10**) и фосфонатного (соединение **11**) ингибиторов ХЭ на основе урацила, влияющих на длительность их миорелаксантного действия в отношении локомоторной функции животных в тесте «бег на третбане».

**Материалы и методы исследования.** Первичную токсикологическую оценку соединений **1-11** (табл. 1) при внутрибрюшинном способе введения в виде водных растворов проводили в острых опытах на аутбредных белых мышах и крысах (только для соединения **3**) массой  $19,0 \pm 2,0$  г,  $150,0 \pm 20,0$  г, а также при внутривенном введении на собаках обоего пола массой 10–20 кг (для соединения **1-5**).

\* Фрагмент диссертационной работы

\*\* Здесь и далее по тексту № соединений из табл. 1 и 2

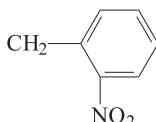




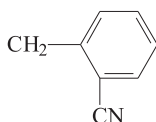
соединения 1-8

R = H (1, 2), CH<sub>3</sub> (3-8);

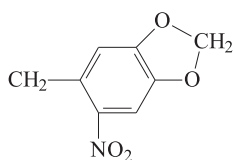
R<sup>1</sup> = H (3, 4, 6-8), CN (1, 5), CH<sub>3</sub>O (2)



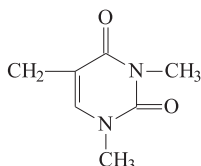
R<sup>2</sup> = (2, 3),



(1, 4, 5),

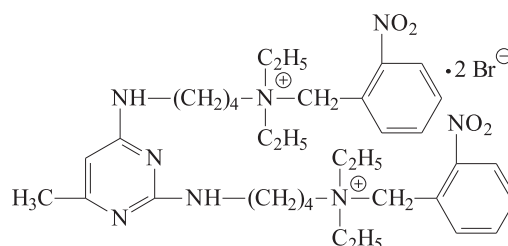


(6),

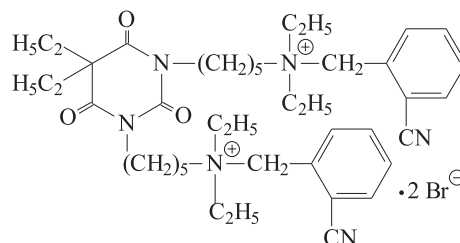


(7), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (8);

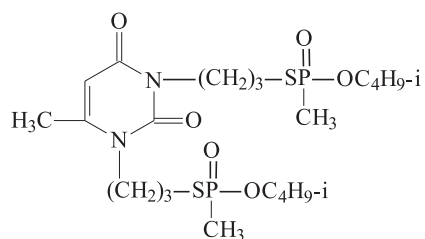
An = Br (1-5, 8), Cl (6, 7)



соединение 9



соединение 10



соединение 11

В качестве показателей токсичности были избраны среднесмертельные дозы ( $DL_{50}$ ; время наблюдения 72 ч). Для установления  $DL_{50}$  каждое соединение вводили 4 группам животных (по 6 особей на каждую дозу;  $n = 24$ ). В качестве показателей миорелаксантами активности были избраны среднеэффективные дозы ( $DE_{50}$ ) в тесте «бег на третбане» [2] (Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; при скоростях протяжки ленты 1 км/ч для мышей, 1,5 км/ч для крыс, 8,0 км/ч для собак), так как развитие миорелаксации в условиях функциональной нагрузки является одним из основных и высоковоспроизводимых симптомов действия антихолинэстеразных средств [9].

Все соединения вводили за 5 мин до начала выполнения теста. Контрольным животным вводился физиологический раствор. Критерием миорелаксантами активности соединений служила неспособность животных выполнять тестовую побегу на третбане в течение 30 мин. Для установления  $DE_{50}$  каждое соединение вводили 4 группам предварительно тренированных животных (мыши  $22,0 \pm 2,0$  г, крысы  $150,0 \pm 10,0$ , собаки 10–20 кг; по 8 особей на каждую дозу;  $n = 32$ ). В качестве критерия безопасности ис-

пользовался параметр «широты миорелаксантами действия» ( $DL_{50}/DE_{50}$ ), отражающий избирательность влияния соединений на локомоторные мышцы [9]. Время наступления миорелаксантами эффекта фиксировалось по интервалу между моментом введения соединения и первыми признаками отказа от координированного бега на третбане. В качестве критериев длительности миорелаксантами действия соединений в дозах  $DE_{75-99}$  использовалась доля мышей, крыс (в процентах от 16 особей,  $n = 16$ ) и собак (в процентах от 5 особей;  $n = 5$ ), не способных выполнять тестовую побегу на третбане в течение 30 мин, через 2 ч, 1 и 7 суток после однократного введения действующей, миорелаксантами дозы ( $DE_{75-99}$ ; табл. 1). Миорелаксантами эффект считали завершенным, когда доля животных, не способных к бегу снижалась до 10–20% (табл. 1). Препаратами сравнения служили ингибиторы холинэстераз карбаматной (прозерина метилсульфат и оксазил), тетраалкиламмониевой (BW284c51) и фосфорорганической (ГД-42) природы.

У ряда соединений были определены антихолинэстеразная и Н-холиноблокирующая активности (табл. 2). Исследование взаимодействия

соединений с препаратом АХЭ эритроцитов человека проводили методом потенциометрического титрования образующейся уксусной кислоты 0,02 N раствором NaOH. Субстрат – ацетилхолина иодид в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  М. Антихолинэстеразную активность оценивали по ве-

личине  $pI_{50}$  – отрицательного логарифма концентрации соединения, снижающей активность фермента на 50%. Исследование взаимодействия соединений с Н-ХР проводилось на препаратах изолированной прямой мышцы живота лягушки *Rana ridibunda* ( $t^0 = 18-21^\circ\text{C}$ , pH 7,3,

Таблица 1

## Активность, безопасность и длительность миорелаксантного действия соединений 1-11

Соединение объект исследования	DL <sub>50</sub> , мкМ/кг	Широта миорелаксантного действия (безопасность; DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> )	Миорелаксантная доза (DE <sub>75,99</sub> , мкМ/кг) в тесте «бег на третбане»	Процент животных, не способных выполнять побежку на третбане через:			Ранг <sup>а)</sup>
				2 ч	1 сут	7 сут	
1 мыши	3,26* <sup>#</sup> (2,86÷3,71)	163,00* <sup>#</sup> (130,06÷197,21)	0,03	88	100	25	++
собаки	0,28 (0,23÷0,35)	61,05 (48,10÷76,67)	0,007	80	100	20	
2 мыши	2,06 (1,81÷2,35)	68,67* <sup>#</sup> (57,23÷86,77)	0,04	94	100	13	++
собаки	0,31 (0,25÷0,39)	100,63 (77,71÷122,62)	0,004	80	100	20	
3 мыши	1,17 (1,04÷1,31)	39,00* <sup>#</sup> (34,33÷43,67)	0,04	88	100	38	+++
собаки	0,51 (0,41÷0,60)	104,18 (78,28÷121,96)	0,01	80	100	40	
крысы	2,91 (2,29÷3,57)	323,33 (257,30÷390,05)	0,01	94	100	38	
4 мыши	0,94* <sup>#</sup> (0,81÷1,09)	31,33* <sup>#</sup> (23,00÷37,00)	0,04	94	100	38	+++
собаки	0,39 (0,32÷0,49)	102,45 (77,12÷122,34)	0,005	80	100	40	
5 мыши	1,54 (1,32÷1,80)	51,33* <sup>#</sup> (39,86÷64,14)	0,04	75	81	13	++
собаки	0,21 (0,17÷0,26)	33,08 (22,84÷37,26)	0,007	80	100	20	
6	1,52 (1,31÷1,76)	38,00* <sup>#</sup> (30,90÷48,77)	0,05	88	0	0	–
7	12,73* <sup>#</sup> (11,07÷14,64)	14,30* <sup>#</sup> (11,19÷17,41)	1,00	75	0	0	–
8	1,69* <sup>#</sup> (1,42÷2,01)	4,57* <sup>#</sup> (3,35÷5,79)	0,50	94	0	0	–
9	3,70* <sup>#</sup> (3,25÷4,22)	1,50* <sup>#</sup> (1,17÷1,83)	2,75	75	0	0	–
10	0,68* <sup>#</sup> (0,59÷0,79)	1,33* <sup>#</sup> (0,98÷1,69)	0,60	75	0	0	–
11	1,47 (1,24÷1,73)	1,34* <sup>#</sup> (1,13÷1,57)	1,25	94	6	0	+
ГД-42	0,33* <sup>#</sup> (0,27÷0,40)	2,06* <sup>#</sup> (1,72÷2,48)	0,20	94	6	0	+
Оксазил	8,77* <sup>#</sup> (7,69÷10,00)	97,44* <sup>#</sup> (71,88÷123,08)	0,10	81	0	0	–
Прозерин	1,53 (1,34÷1,74)	3,92* <sup>#</sup> (3,11÷4,73)	0,50	81	0	0	–
BW284c51	2,12 (1,86÷2,42)	10,10* <sup>#</sup> (8,07÷12,13)	0,30	87	0	0	–

Примечание. <sup>а)</sup> – Ранги длительности миорелаксантного действия: +++ – большая, ++ – средняя, + – малая, – – короткая. Для соединений 6-11, ГД-42, оксазила, прозерина, BW284c51 приведены данные опытов на мышцах. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ; мыши) по отношению к прозерину (\*), BW284c51 (\*)

карбоген). Ответы на введение ацетилхолина регистрировали изотоническими датчиками фирмы Ugo Basile (Италия), затем в ванночку кумулятивно добавляли изучаемые соединения. Константы диссоциации соединений получали методом Arunlakshana-Schild [12]. Об Н-холинблолирующей активности соединений судили по величине  $pK_B$  – отрицательного логарифма константы диссоциации комплекса «антагонист–холинорецептор».

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, а также с помощью программы ToxCalc™ v.5.0.23F (Tidepool Scientific Software; USA).

**Результаты и обсуждение.** В картине острого отравления животных соединениями **1-11** доминируют симптомы холиномиметического гипервозбуждения, характерные для действия антихолинэстеразных средств [11]. В скелетных мышцах наблюдаются признаки нарушения нервно-мышечной передачи, сопровождающиеся генерализованными фасцикуляциями, подергиваниями, слабостью и «вялым» параличом локомоторных мышц, развитием острого респираторного пареза вплоть до апноэ. Уровни токсичности соединений **1-11** на мышцах сопоставимы с токсичностью прозерина и BW284c51.

На пике проявления антихолинэстеразной симптоматики животные теряли способность к бегу (миорелаксация). При этом миорелаксационные дозы соединений **1-6**, а также оксазила, существенно отличаются от смертельных доз (табл. 1;  $DL_{50}/DE_{50} = 30,0-163,0$ , мыши), что свидетельствует о достаточно высоком уровне избирательности их действия в отношении локомоторных

мышц. Наоборот, миорелаксационные дозы соединений **7-11**, а также прозерина, BW284c51 и ГД-42 мало отличаются от смертельных доз ( $DL_{50}/DE_{50} \leq 10,0$ ).

Время наступления миорелаксации локомоторных мышц и отказ к выполнению бега фиксировался в пределах 5–20 мин в зависимости от индивидуальных особенностей животных. При этом максимальный процент неспособных к бегу животных приходится на интервал 4 ч – 1 сутки после введения соединений **1-5** с последующим его спадом. Напротив, для тетраалкиламмониевых соединений **6-10**, фосфоната **11**, а также для ГД-42, прозерина, оксазила и BW284c51 уже через 4 часа после их введения отмечен монотонный спад процента неспособных к бегу мышей без каких-либо признаков отставленной сенсорно-моторной полиневропатии в последующий 1 месяц наблюдений и тестирования на третбане.

Характерно, что периодические принудительные попытки к побежке на третбане провоцировали у токсифицированных ( $DE_{75-99} \approx 1/30-1/300$  от  $DL_{50}$ ) животных обострение нарушений нервно-мышечной передачи, которое проявлялось в виде сильного мышечного тремора, переходящего в судорожные подергивания конечностей, исключаящие их координированную локомоторную активность даже спустя 7 суток после однократного введения соединений **1-5**. При этом животные сохраняли все основные рефлексy, а также способность к медленной локомоции по горизонтали. Способность к провоцированию мышечной слабости при физической нагрузке свойственна и действию высоких доз  $DE_{75-99}$  соединений **6-11** ( $\approx 1/2-1/30$  от  $DL_{50}$ ), а также про-

Таблица 2

Антихолинэстеразная и Н-холинблолирующая активность соединений

Соединение	$pI_{50}$	$pK_B$
<b>1</b>	8,3	6,4
<b>2</b>	10,0	6,0
<b>3а)</b>	$k^0 = 3,5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	6,6
<b>4а)</b>	$k^0 = 8,6 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	7,1
<b>5</b>	8,6	6,7
<b>6</b>	9,3	...
<b>8</b>	6,2	...
<b>9</b>	6,4	...
ГД-42	9,0	...
Оксазил	7,4	...
Прозерин	6,6	< 3,0
BW284c51	7,6	...

Примечание. <sup>а)</sup> – селективные ингибиторы АХЭ КФ 3.1.1.7 (по [1]);  $k^0$  – бимолекулярная константа скорости ингибирования АХЭ),  
... – нет данных

зерина ( $\approx 1/3$  от  $DL_{50}$ ), BW284c51 ( $\approx 1/7$  от  $DL_{50}$ ), ГД-42 ( $\approx 1/2$  от  $DL_{50}$ ) и оксазила ( $\approx 1/90$  от  $DL_{50}$ ), однако, короткая длительность ( $\leq 1$  сутки) миорелаксантного действия, может свидетельствовать о недостаточно избирательном и комплиментарном их закреплении на АХЭ локомоторных мышц. В менее тяжелом для исполнения тесте «вращающийся стержень» длительность миорелаксации не превышает 1 ч вне зависимости от дозы и химической структуры аналогичных соединений [4, 6]. Таким образом, в механизме действия низких доз ( $\approx 1/30$ - $1/300$  от  $DL_{50}$ ) соединений **1-5** наиболее отчетливо проявляется эффект, зависящий от интенсивности употребления локомоторной функции («use dependent effect») – чем интенсивнее физическая нагрузка, тем глубже и продолжительнее избирательное дисрегулирующее влияние соединений на функциональные возможности нервно-мышечных синапсов мышц конечностей (особенно задних).

В опытах на мышах, собаках и крысах получена качественно схожая картина – высокая длительность миорелаксантного эффекта (5–7 суток) характерна для соединений **1-5** с высокими значениями  $DL_{50}/DE_{50}$  ( $> 30,0$ ). Исключение составляют соединение **6**, а также оксазил [5, 9], для которых характерно сочетание низкого ранга длительности действия при достаточно высоких значениях  $DL_{50}/DE_{50} = 38,0$ – $97,4$ . Зафиксированы определенные видовые различия в реакции животных на соединения **1-5**: собаки более чувствительны, чем мыши (табл. 1, сравнить  $DL_{50}$  и  $DE_{50}$ ), токсичность соединения **3** на крысах наименьшая.

Для соединения **3** (лабораторный шифр «№ 547») получено наиболее оптимальное сочетание целевых свойств среди изученных соединений, а именно, высокие значения антиацетилхолинэстеразной активности ( $k^0 = 3,5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  [1, 10]), миорелаксантной активности,  $DL_{50}/DE_{50}$  и длительности миорелаксантного действия (табл. 1, 2). При этом преимущества соединения **3** наиболее отчетливо проявляются в опытах на собаках и крысах (табл. 1); подобное сочетание *in vitro* и *in vivo* свойств уникально для ингибиторов ХЭ.

Соединения **3** и **4**, имеющие наиболее высокий ранг длительности эффекта, имеют следующие структурные особенности: (1) 6-метилурациловый фрагмент, (2)  $N_{\text{урацил}}-(\text{CH}_2)_5-N^+$ -спейсер, (3) орто-нитро(циан)замещенные бензильные заместители в составе тетраалкиламмониевых групп (табл. 1). Молекулы, не имеющие в своих структурах метадиазинового 2,4-диоксофрагмента (соединение **9**) или плоского, ароматического N-гетероцикла (соединение **10**), демонстрируют ухудшение целевых свойств. От-

рицательно сказываются на длительности действия переходы от соединений с о-нитро- и о-циан- замещенными бензильными заместителями в составе тетраалкиламмониевых групп (соединение **3**) к соединениям **6, 7** с объемными или к соединению **8** с триэтильными заместителями. К некоторому понижению ранга длительности эффекта приводит замена атомов Н в положении 5 пиримидинового цикла на CN- и  $\text{CH}_3\text{O}$ - группы (табл. 1, соединения **2, 5**). Все это свидетельствует о значительном вкладе стерических свойств заместителей в составе урациловых и тетраалкиламмониевых фрагментов не только в параметры избирательности и безопасности [4, 6], но и в длительность миорелаксантного действия.

Примечательно, что оптимальное сочетание целевых свойств проявляют лишь те структуры (соединений **1-5**), в спектре активности которых помимо высокой антихолинэстеразной ( $pI_{50}$  не менее 8,0) присутствует также значительная анти-N-холинорецепторная («курареподобная») компонента ( $pK_b = 6,0$ – $7,1$ ). В случае проявления относительно низких значений  $pI_{50} = 6,2$ – $7,4$  (как у соединений **8, 9**, оксазила, прозерина, BW284c51, табл. 2) или в случае присутствия в спектре действия соединения только антихолинэстеразной компоненты (как у фосфорорганического соединения **6** и ГД-42,  $pI_{50} = 9,0$ – $9,3$ ) фиксируются низкие показатели длительности миорелаксантного действия (табл. 1). Ранее нами было показано, что урацилсодержащие  $\alpha, \omega$ -бис(аммоний)алканы, в спектре действия которых присутствует только N-холиноблокирующая (курареподобная) составляющая, также имеют низкие показатели безопасности действия ( $DL_{50}/DE_{50} < 10,0$ ) [3].

Известно, что в механизме действия фосфорорганических ингибиторов холинэстераз (ФОИ) на скелетные мышцы выделяются 3 последовательные фазы, занимающие до 4-х и более недель [11]. Развитие фазы I (холинергическая) и фазы II (промежуточная) связывают с проявлениями холинергического кризиса в виде сверхстимуляции мускариновых и никотиновых эффектов. В нервно-мышечных синапсах вслед за временным облегчением передачи наблюдаются признаки деполаризационной и десенситизационной блокады, сопровождающиеся мышечными фасцикуляциями, слабостью и судорогами вплоть до паралича. Мышечная слабость в фазе I часто проходит в течение 48 ч. В случае длительного ингибирования АХЭ, например, при действии очень высоких доз и/или в случае действия медленно метаболизирующих ингибиторов, может развиваться мышечный некроз с последую-



шей продолжительной (до 4-х недель) мышечной слабостью; при этом фасцикуляции отсутствуют. В фазах I и II могут быть поражены дыхательные мышцы, что чревато развитием острого респираторного пареза и смертью от дыхательной недостаточности. Для действия некоторых ФОИ, способных к «старению» (фосфаты, фосфонаты, амидофосфаты), характерно развитие фазы III – замедленной сенсорно-моторной полиневропатии (синдром «отставленной нейротоксичности, вызываемой фосфорорганическими соединениями» – ОНТФОС) на сроках 4 и более недель. Ингибиторы ХЭ других химических классов, не содержащие указанные структурные элементы (фосфинаты и карбаматы), не вызывают ОНТФОС [17].

Тетраалкиламмониевые соли также в принципе не способны инициировать ОНТФОС по указанной выше причине и, в силу обратимости связывания с АХЭ [1, 9, 11], способны вызывать лишь кратковременную дисрегуляцию двигательной активности животных (см. табл. 1, BW284c51). Соединения **3** и **4** отличаются от остальных представителей своего химического класса аномально высокой прочностью связывания с АХЭ *in vitro* [1, 10], что сближает их с такими специфическими лигандами «периферического анионного пункта» АХЭ как оксазил, BW284c51, пропицид, гелламин, фасцикулин [8]. Если учитывать чрезвычайно высокую ингибирующую активность соединения **3** (табл. 2, [1, 10]) на препаратах АХЭ *in vitro*, то следовало бы ожидать реализацию смертельных эффектов *in vivo* уже в диапазоне доз 0,01–0,001 мг/кг ( $\approx$  мкМ/кг), т.е. на уровне наиболее активных тиохолиновых эфиров метилфосфоновой кислоты. Однако в проведенных нами опытах на крысах в указанном диапазоне доз проявляются лишь не опасные для жизни симптомы: (1) в дозе 0,001 мкМ/кг – вегетативные холиномиметические проявления (избыточная саливация и др.); (2) в дозе 0,009–0,01 мкМ/кг – генерализованные мышечные фасцикуляции и слабость мышц задних конечностей, которая сохраняется спустя 5–7 суток после однократного введения. Опасные для жизни явления, связанные с развитием паралича дыхательных мышц, начинают проявляться лишь в диапазоне субсмертельных доз (1,0–3,0 мкМ/кг). В результате фиксируется необычно высокая для ингибиторов ХЭ безопасность ( $DL_{50}/DE_{50} = 323,33$ ) и необычно большая для низких доз длительность миорелаксации. Большая разница в концентрациях, вызывающих антихолинэстеразные эффекты (АК), отмечена нами и в опытах *in situ* при регистрации амплитудно-временных ха-

рактеристик миниатюрных потенциалов концевой пластинки функционально различных скелетных мышц крысы – синапсы *m.diaphragma* в 100 раз менее чувствительны (АК=100,0 нМ/л) к действию соединения **3**, нежели синапсы локomotorных мышц (*m.extensor digitorum longus*, *m.soleus*; АК = 1,0 нМ/л). При этом антиацетилхолинэстеразное действие соединения **3** было «необратимым» (отмыв не эффективен) в отличие от «обратимого» Н-холиноблокирующего действия [7].

Вероятно, именно прочный («необратимый») характер ингибирования АХЭ соединениями **3** и **4** во многом определяет самый высокий в изученном ряду ранг длительности их действия. По данным Н.Kasprzak, М.Salpeter [15] и А.Cartaud et al. [14] 50% активности АХЭ способно восстанавливаться лишь через 7–20 суток после субсмертельного отравления, что совпадает с временем полужизни АХЭ в нервно-мышечном синапсе млекопитающих [14, 15], и укладывается в зафиксированные нами сроки миорелаксации локomotorных мышц (не менее 7 суток для соединений **1-5**). При этом действующими (миорелаксантными) являются необычно низкие дозы соединений **1-5** (1/30–1/300 от  $DL_{50}$ ), что в корне отличает их от ФОИ и карбаматов, которые не имеют избирательности действия в отношении локomotorных мышц и способны длительно (до 28 суток) нарушать нервно-мышечную передачу лишь в субсмертельных дозах [11, 13, 16]. Причина такой уникальной способности соединений **1-5**, возможно, связана с наличием в спектре действия этих чрезвычайно активных ингибиторов АХЭ достаточно сильной курареподобной компоненты, препятствующей развитию не совместимого с жизнью антихолинэстеразного кризиса.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о важной роли урацилового цикла, а также характера и стерических свойств заместителей при урациловых и ониеваых фрагментах молекулы в обеспечении большой длительности действия некоторых тетраалкиламмониевых производных урацила. Все это позволяет рассматривать новые вещества в качестве перспективного класса «длительно-действующих» (более 1 суток) ингибиторов ХЭ с повышенной безопасностью ( $DL_{50}/DE_{50} > 30,0$ ), на базе которых возможно создание новых средств диагностики и лечения миастений или специальных средств для временной иммобилизации животных.

*Работа поддержана Программой Президента РФ «Ведущая научная школа» НШ-1063.2003.4, грантом РФФИ (регион) № 03-04-96215, грантом НИОКР АН РТ 03-3.8-209.*

## Список литературы

1. Аникиенко К.А., Бычихин Е.А., Курочкин В.К. и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз – тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила: особенности взаимодействия с холинэстеразами разных групп животных // Доклады РАН, 2001. – Т. 376. – № 6. – С. 818-822.
2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.В. и др. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
3. Зобов В.В., Резник В.С., Аслямова А.А. и др. Характеристика токсичности и безопасности некоторых  $\alpha, \omega$ -бис(аммио)алканов, содержащих гетероциклические и ароматические радикалы // Токсикологический вестник, 2004. – № 4. – С. 18-22.
4. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Фосфорилированные и тетраалкиламмониевые производные урацила: безопасность и избирательность миорелаксантного действия // Современные проблемы токсикологии, 2004. – № 3. – С. 25-33.
5. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Избирательная блокада локомоторных мышц урацилсодержащими тетраалкиламмониевыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы // Доклады РАН. – 2005. – Т. 401. – № 1. – С. 120-123.
6. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А. и др. Синтез и биологическая активность некоторых моно- и бис- $\alpha$ -аммиоалкилурацилбромидов // Хим.-фарм. ж., 2005. – Т. 39. – № 5. – С. 15-19.
7. Ковязина И.В., Петров К.А., Зобов В.В. и др. Особенности действия тетраалкиламмониевого производного 6-метилурацила на потенциалы концевой пластинки мышц разного функционального типа // Доклады РАН, 2004. – Т. 399. – № 5. – С. 712-714.
8. Моралев С.М., Розенгарт Е.В. Современные представления о структуре и каталитических свойствах холинэстераз позвоночных и беспозвоночных (обзор) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 1999. – Т. 3. – № 1. – С. 3-14.
9. Прозоровский В.Б., Саватеев Н.В. Неантхолинэстеразные механизмы действия антхолинэстеразных средств. – Л.: Медицина, 1976. – 160 с.
10. Резник В.С., Аникиенко К.А., Курочкин В.К. и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз: тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила и аллоксазина // Доклады РАН, 1998. – Т. 362. – № 1. – С. 68-70.
11. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003.
12. Arunlakshana O., Schild H.O. Some quantitative uses of drug antagonists // Brit. J. Pharmacol., 1959. – V. 14. – P. 48-58.
13. de Blaquiére G.E., Williams F.M., Blain P.G. et al. A comparison of the electrophysiological effects of two organophosphates, mipafox and ecothiopate, on mouse limb muscles // Toxicol. Appl. Pharmacol., 1998. – V. 150(2). – P. 350-360.
14. Cartaud A., Strohlic L., Guerra M. et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction // The Journal of Cell Biology, 2004. – V. 165. – № 4. – P. 505-515.
15. Kasprzak H., Salpeter M.M. Recovery of acetylcholinesterase at intact neuromuscular junctions after in vivo inactivation with di-isopropylfluorophosphate // Journal of Neuroscience, 1985. – V. 5. – P. 951-955.
16. Lintern M.C., Smith M.E., Ferry C.B. Effects of pyridostigmine on acetylcholinesterase in different muscles of the mouse // Hum. Exp. Toxicol., 1997. – V. 16(1). – P. 18-24.
17. Malygin V.V., Sokolov V.B., Richardson R.J. et al. Quantitative structure-activity relationships predict the delayed neurotoxicity potential of a series of *o*-alkyl-*o*-methylchloroformiminophenylphosphonates // Journal of toxicology and environmental health. Part A., 2003. – V. 66. – P. 611-625.
18. Morrison I.E., Stone S.R. Approaches to the study and analyses of the inhibition of enzymes by slow – and tight binding inhibitors // Comments Mol. Cell. Biophys., 1985. – V. 2. – P. 347-368.

Материал поступил в редакцию 12.07.05.

V.V.Zobov, K.A.Petrov, A.V.Lantsova, V.S.Reznik, V.D.Akamsin, I.V.Galyametdinova

#### DURATION OF MYORELAXANTION ACTION PRODUCED BY CERTAIN URACIL DERIVATIVES

A. Ye. Arbuzov Institute for Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

Among 10 uracil-containing inhibitors of cholinesterase tetralkylammonia nature, 5 compounds were found out which are capable in doses of  $LD_{50}$  1/30 – 1/300 to produce a selective myorelaxation effect on locomotor muscles of mice, rats, dogs without inhibiting breathing in «running track» experiment.

Two derivatives of 6-methyluracil containing *o*-nitro(cyan) benzyldiethylpentylammonia substitutes at N1 and N3 atoms in the pyrimidine cycle demonstrate the highest rank of durability of myoralaxation activity. The length of the uracil -containing thiophosphonate derivative, ГД 42, proserine, oxasyl and BW294c51 did not exceed 2 to 4 hours.

УДК 597.554.3: 577.17

Н.И.Силкина, В.Р.Микряков

## СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ТКАНЕЙ РЫБ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФЕНОЛА И НАФТАЛИНА

*Институт биологии внутренних вод им. И.Д.Папанина РАН, п. Борок Ярославской обл.*

Представлены экспериментальные данные, полученные в результате оценки состояния процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной системы в тканях печени, почек и селезенки карасей при экспозиции рыб в воде, содержащей фенол и нафталин. Показано, что длительное пребывание рыб в воде, содержащей токсические вещества в низких концентрациях, проявилось активацией процессов перекисного окисления липидов, истощением антиоксидантных возможностей организма рыб, изменением окислительно-восстановительного баланса.

**Ключевые слова:** фенол, нафталин, карась, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность.

**Введение.** Важнейшими составляющими метаболических процессов и гомеостаза биологического организма являются окислительные и антиоксидантные системы. Соотношение этих процессов в организме рыб изучено очень слабо, хотя известно, что при напряженной деятельности организма (миграция, нерест) и ряде неспецифических для рыб воздействиях наблюдается усиление окислительных процессов, в результате чего накапливаются продукты перекисления липидов, выступающие в роли первичного медиатора стресса [2, 3, 6]. Самые разнообразные экологические факторы не вызывают каких-то несвойственных для организма рыб новых процессов, а активируют цепные реакции окисления, протекающие в клетках при нормальных физиологических условиях с малой скоростью [5, 9]. Негативные воздействия приводят к изменению состояния и функциональной активности мембран клетки, тесно связанных с балансом про- и антиоксидантных систем клетки [8]. Нарушения структуры и состава липидного бислоя мембран, вызванные активизацией свободнорадикального окисления, влияют на изменение функционирования мембраны клеток, и, следовательно, систем, органов, тканей и организма рыб в целом. Устойчивость мембран к свободнорадикальному окислению зависит от состояния антиоксидантной системы. Несмотря на ряд работ, раскрывающих негативные последствия воздействия некоторых ксенобиотиков на рыб, не все аспекты данной проблемы еще хорошо освещены. До сих пор не ясен характер воздействия низких концентраций загрязнителей на особенности перекисного окисления липидов и активность антирадикальной защиты в органах и тканях рыб в условиях токсического стресса. При этом такая информация актуальна и необходима для осуще-

ствления экологического мониторинга и для оценки состояния здоровья рыб.

Цель настоящей работы состояла в исследовании хронического действия сублетальных концентраций разных по химической природе токсических веществ – фенола и нафталина на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительную защиту (АЗ) в тканях карповых рыб.

**Материал и методы исследования.** Материалом для исследования служили годовики карася средней массой  $93 \pm 8,5$  г и длиной  $17 \pm 6$  см. Эксперименты проводили в плексигласовых аквариумах объемом 150 л, где создавались условия постоянного газового и температурного режима воды. Средняя температура воды составляла  $17-19^\circ\text{C}$ , содержание кислорода  $4-5$  мг/л, рН  $7-7,4$ . В качестве загрязнителей использовали фенол и нафталин, концентрации которых составили 3 и 10 мг/л, что соответствовало по действующему веществу 0,1 от установленной 96-час  $CL_{50}$ . Растворы токсикантов готовили непосредственно перед добавлением в аквариум на дистиллированной воде и заменяли ежедневно. Опытных рыб содержали в растворах токсических веществ, а контрольных – в аналогичных условиях в чистой воде. Кормили рыб сухим гранулированным кормом 1 раз в сутки, исходя из массы тела и температуры воды по принятым в прудовом рыбоводстве нормам согласно инструкции по проведению токсикологических опытов. Отбор проб проводили через 1, 4, 7 и 21 сутки от начала опыта. Число проанализированных рыб в каждой точке составляло 10 особей. Об интенсивности ПОЛ в тканях рыб судили по накоплению малонового диальдегида (МДА) – одного из конечных продуктов перекисного окисления. Концентрацию МДА определяли на основе учета количества продуктов перекисного окисления

липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и дающих с ней окрашенный комплекс [1]. Общую антиокислительную активность биологического материала (ОАА), отражающую содержание антиоксидантов, устанавливали по кинетике окисления восстановленной формы 2,6-дихлорфенолиндофенола кислородом воздуха в присутствии и отсутствии тканевых экстрактов [12]. Данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных данных «Statistica».

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов свидетельствует, что за период эксперимента во всех вариантах опыта гибели рыб не наблюдалось, не менялось их поведение, при вскрытии отмечалось хорошее наполнение кишечника пищей, патологических изменений внутренних органов не зафиксировано. Можно утверждать, что введение использованных токсикантов в воду в указанной дозе не вызвало у рыб визуальных внешних и внутренних проявлений признаков отравления.

Во же время, в результате исследований установлено, что длительное пребывание рыб в воде с низкими концентрациями использованных загрязнителей приводило к изменению интенсивности протекания биохимических процессов в организме рыб. При экспозиции рыб в воде, содержащей фенол и нафталин, уровень МДА во всех исследованных тканях через 1 сутки воздействия токсикантом не изменялся, но затем в последующие сроки наблюдения этот показатель стал повышаться (табл. 1). При загрязнении воды фенолом наблюдали увеличение содержания МДА в 1,2 раза по сравнению с контролем толь-

ко в почке на 4 сутки, но на 7 сутки показатель стал выше контроля в печени опытных рыб в 2,1 раза, в почках – в 1,39 раза, селезенке – 1,2 раза; на 21 сутки экспозиции уровень МДА оставался повышенным во всех исследованных тканях в 1,8–2 раза. При содержании рыб в воде с нафталином на 4 сутки произошло увеличение содержания МДА в 1,3 раза в почках и в селезенке; на 7 сутки – в селезенке показатель остался на прежнем повышенном уровне, а в почках еще более увеличился, превысив норму в 1,65 раза; к концу экспозиции содержание МДА было выше контроля в селезенке в 3,1 раза, в почках – в 2,2 раза, в печени – в 1,7 раза. Воздействие нафталина на рыб по сравнению с фенолом к концу опыта отразилось более сильным усилением перекисных процессов в почках и селезенке, а в печени опытных рыб больший эффект наблюдали при воздействии фенола. Накопление в тканях продуктов ПОЛ служит показателем активации процессов свободнорадикального окисления [5]. Повышенное содержание продуктов перекисления липидов в тканях опытных рыб показывает, что длительное воздействие токсикантов в низких концентрациях приводит к усилению ПОЛ, нарушению регуляции процессов ПОЛ и развитию состояния, получившего название «перекисный стресс». ПОЛ, отражая накопление промежуточных и конечных метаболитов и физиологически активных интермедиаторов, свидетельствует об ответной защитной реакции организма на физиолого-биохимическом уровне на действие стрессорных неспецифичных для организма факторов [7, 13, 15, 16]. Развитие ПОЛ катализируется в основном разны-

Таблица 1

**Содержание малонового диальдегида (нмоль/г ткани) в тканях карасей при экспозиции рыб в воде, содержащей фенол и нафталин, (M±m)**

Токсикант	Срок исследования, сут			
	1	4	7	21
<i>Печень</i>				
Контроль	3,74±0,22	4,07±0,27	3,98±0,38	4,09±0,19
Фенол	3,69±0,51	4,99±0,46	8,45±0,55*	7,98±0,29*
Нафталин	3,39±0,29	4,68±0,36	4,28±0,41	6,99±0,33*
<i>Почки</i>				
Контроль	6,36±0,42	6,88±0,31	6,20±0,22	6,74±0,37
Фенол	7,08±0,67	8,26±0,29*	8,69±0,34*	12,11±0,41*
Нафталин	6,59±0,45	9,22±0,42*	10,29±0,38*	15,03±0,32
<i>Селезенка</i>				
Контроль	3,08±0,33	2,96±0,21	2,89±0,32	2,99±0,36
Фенол	2,98±0,23	2,85±0,41	3,47±0,21*	5,99±0,34*
Нафталин	3,05±0,34	3,89±0,56*	3,85±0,38*	9,27±0,33*

Примечание. \* – достоверно относительно контроля при  $p < 0,05$



**Общая антиокислительная активность (л·мл<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>) в тканях карасей при экспозиции в воде, содержащей фенол и нафталин, (M±m)**

Токсикант	Срок исследования, сут			
	1	4	7	21
<i>Печень</i>				
Контроль	13,71±0,67	13,23±0,54	13,49±0,69	13,64±0,55
Фенол	13,58±0,72	13,01±0,71	11,04±0,28*	15,83±0,31*
Нафталин	14,12±0,59	10,77±0,46*	14,83±0,28	16,72±0,31*
<i>Почки</i>				
Контроль	8,64±0,39	8,56±0,42	8,52±0,39	8,59±0,44
Фенол	8,02±0,23*	8,38±0,38	6,24±0,35*	6,48±0,47*
Нафталин	7,57±0,41*	7,34±0,23*	7,18±0,43*	9,22±0,39*
<i>Селезенка</i>				
Контроль	6,34±0,23	6,48±0,31	6,39±0,19	6,44±0,24
Фенол	6,31±0,38	6,37±0,43	5,22±0,35*	6,35±0,33
Нафталин	6,09±0,28	5,39±0,27*	5,35±0,36*	7,34±0,32*

Примечание. \* – достоверно относительно контроля при  $p < 0,05$

ми формами активного кислорода: супероксидным и гидроксильным радикалами, синглетным кислородом, пероксидами. Причиной интенсификации ПОЛ может быть также как снижение активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, супероксиддисмутазы и др.), разрушающих перекиси или предупреждающих их образование, так и усиление активности неферментных соединений, ответственных за образование перекисей и низкомолекулярных соединений, образующих при взаимодействии с радикалами малоактивные вещества ( $\alpha$ -токоферола,  $\beta$ -каротина, глутатиона крови и др.).

Усиление перекисьюобразовательных процессов у опытных рыб, свидетельствующее о нарушении окислительно-восстановительного баланса, сопровождалось изменением интегрального показателя ОАА (табл. 2). При содержании рыб в растворах фенола и нафталина изменение ОАА в печени носило фазовый характер: вначале показатель не менялся, затем снижался в среднем на 18%, а к концу опыта показатель ОАА в феноле превысил норму на 11,6%, в нафталине – на 12,2%. Почки рыб на пребывание в воде с фенолом отреагировали снижением интегрального показателя относительно контроля на 18,8% уже с 1-х суток, на 4 сутки ОАА пришла в норму, на 21 сутки наблюдения показатель стал на 24,6% ниже нормы. При экспозиции карасей в растворе нафталина в почках опытных рыб наблюдали пониженный уровень показателя на 1, 4 и 7 сутки, но к концу эксперимента ОАА превысила контроль на 7,3%. В селезенке рыб воздействие

фенола на 1 и 4 сутки не повлияло на показатель ОАА, на 7 сутки произошло снижение на 18,3%, а на 21 сутки показатель соответствовал контролю. В селезенке показатель ОАА в нафталине на 4 и 7 сутки был ниже контроля, а на 21 сутки превысил таковой на 13,9%. Снижение ОАА показывает, что содержание антиоксидантов увеличивается и, наоборот, при повышении показателя уровень антиоксидантов падает. Нафталин по сравнению с фенолом оказал более сильное воздействие на антирадикальную защиту тканей рыб. Достоверное изменение интегрального показателя антиокислительной активности у опытных рыб свидетельствует о колебании в процессе пребывания рыб в токсикантах уровня веществ, обладающих свойствами антиоксидантов, как в тканях, так и в организме рыб. В целом выявленная картина колебаний ОАА характеризует нарушение равновесия в системе ПОЛ-АЗ в сторону активации окислительного стресса.

Перекисный окислительный стресс – это процесс, состоящий из фазы активизации функции ферментов антирадикальной защиты (в результате накопления органических гидроперекисей) и фазы угнетения активности антиперекисных ферментов, обусловленную прямым повреждением молекул ферментов свободными радикалами [15], истощением запасов восстановленного глутатиона [2, 7, 14] и накоплением продуктов пероксидации в тканях. В нашем исследовании отмечалась фазная динамика изменения общей антиокислительной активности и соответственно уровня антиоксидантов. Характерное изменение активности антиперекисной защиты мож-

но проследить, например, в печени при нафталиновом загрязнении. В целом, в более поздние сроки исследования в тканях рыб, подвергнутых воздействию токсическими веществами, на фоне снижения веществ антиоксидантной защиты произошло накопления продуктов ПОЛ, что может рассматриваться как переход перекисного стресса в конечную, декомпенсированную стадию. При внесении в среду обитания рыб фенола и нафталина в клетках их тканей возникают нарушения энергообеспечивающих процессов, связанных с изменением уровня доставки кислорода в ткани.

Неоднозначная картина результатов, полученных в нашем исследовании в тканях почек, печени и селезенки, свидетельствует о разном функциональном значении таковых, являющихся иммунокомпетентными и гемопoэтическими органами рыб. Наиболее сильные отклонения от контроля исследованных параметров получены нами в тканях почек. Почки у рыб выполняют разнообразные функции: иммунологические и экскреторные. В почках происходит лимфо- и миелопоэз, они богаты клетками лимфоидно-миелоидной ткани ретикулоэндотелиальной системы [10, 11], которые ответственны за реализацию функций распознавания «чужого», разрушение антигена, синтеза антител и образование различных типов лейкоцитов: лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и т.д. Нейтрофилам и макрофагам принадлежит важная роль в индуцировании окислительного стресса и разрушении тканей собственного организма при стрессе [4]. Мочевыделительная функция почек тесно связана с состоянием клеточной мембраны, контролируемой антиоксидантной системой. Печень – один из важнейших полифункциональных органов рыб, роль которого очень важна во многих процессах жизнедеятельности. Печень представляет собой массивную железу, являющуюся одновременно экзокринной и эндокринной железой. Как эндокринная, она секретирует в плазму крови сахара, альбумины, факторы свертывания крови, участвует в регуляции уровня липидов в крови; как экзокринная – по системе желчных протоков выделяет желчь в пищеварительный тракт. Печень участвует в разрушении и нейтрализации чужеродных веществ, синтезе медиаторов иммунного ответа, очищения крови от иммунных комплексов, токсичных соединений и т.д. Селезенка рыб – это железа, связанная с кровообращением, в которой происходит образование эритроцитов и лейкоцитов.

**Заключение.** Выявленные закономерности и фазовый характер происходящих изменений окислительно-восстановительного баланса в

тканях, сопровождающийся усилением свободнорадикальных и перекисных процессов и снижением антиоксидантной защиты, являются типичными для реакции рыб на стресс и отражают развитие общего адаптационного синдрома. Из материалов исследований следует, что мишенью повреждающего действия токсикантов являются молекулярные механизмы детоксикации образования свободных радикалов, инициирующих активацию окислительного стресса. Изменения в системе окислительного гомеостаза у рыб под воздействием токсикантов позволяют думать о снижении адаптационного потенциала организма рыб.

#### Список литературы

1. *Андрева Л.И., Кожмякин Н.А., Кишкун А.А.* // Лаб. дело, 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. *Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г и др.* Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука, 1992. – 148 с.
3. *Барабой В.А.* // Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1995. – Т. 31. – № 1. – С. 14-20.
4. *Барсуков А.А., Годков М.А. и др.* // Успехи совр. биологии, 2004. – Т. 124. – 36. – С. 542-544.
5. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
6. *Грубинко В.В., Леус Ю.В.* // Гидробиол. журн., 2001. – Т. 37. – № 1. – С. 64-78.
7. *Гуляева Н.В., Лузина Н.Л., Левшина И.П. и др.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1988. – Т. 106. – № 12. – С. 660-663.
8. *Леус Ю.В., Арсан В.О., Грубинко В.В.* // ДОП. Нац. АН України, 1998. – № 7. – С. 150-159.
9. *Малышева Т.Д.* // Экологическая физиология и биохимия рыб. Тез. докл. IX Всерос. конф. – Ярославль, 2000. – Т. 2. – С. 44-45.
10. *Микряков В.Р.* Закономерности формирования приобретенного иммунитета у рыб. – Рыбинск, 1991. – 154 с.
11. *Микряков В.Р., Балабанова Л.В. и др.* Реакция иммунной системы рыб на загрязнение воды токсикантами и закисление среды. – М.: Наука. 2001. – 126 с.
12. *Семенов В.Л., Ярош А.М.* // Укр. биохим. журн., 1985. – Т. 57. – № 3. – С. 50-52.
13. *Di Giulio R.T., Washburn P.C., Wenning R.J. et al.* // Environ. Toxicol. And Chem., 1989. – V. 8. – P. 1103-1123.
14. *Fiho W.D.* // Braz. J. Med. and Biol. Res., 1996. – V. 29. – № 12. – P. 1735-1742.
15. *Flohe L.* // Free Rad. Biol., 1982. – V. 5. – P. 223-254.
16. *Winston G.W.* // Compar. biochem. And Physiol., 1991. – V. 100. – № 1-2. – P. 173-176.

Материал поступил в редакцию 11.07.05.

N.I.Silkina, V.R.Mikryakov

**LIPIDE PEROXIDATION PROCESSES AND ANTI-RADICAL SYSTEM IN FISH TISSUES EXPOSED TO PHENOL AND NAPHTHALENE***I.D. Papanin Institute of Inland Waters Biology, Russian Academy of Sciences, Borok, Yaroslav Region*

Data are reported on assessment of the state of lipid peroxidation processes and of anti-radical system in tissues of liver, kidneys and spleen of crucians exposed to phenol and naphthalene in water. Long stay of fishes in water with a low concentration of toxic substances led to the activation of lipide peroxidation processes, exhaustion of anti-oxidation potential of fish organisms, changes in oxidation-reduction balance.

УДК [615.31:547.321]:615.451.35

Г.А.Ливанов, С.П.Нечипоренко, А.Н.Лодягин, С.Е.Колбасов

**РАЗРАБОТКА АЭРОЗОЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ РАЗДРАЖАЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ***ГУ Институт токсикологии Минздравсоцразвития, С.-Петербург*

Представлены экспериментальные материалы по изучению эффективности ингаляционного применения новой рецептуры на основе перфторуглеродов при токсическом отеке легких. Показано, что рецептура обладает эдемопротективной активностью.

**Ключевые слова:** перфторан, педифен, сальбутамол, токсический отек легких.

**Введение.** Проблема лечения токсического отека легких остается весьма актуальной. Это связано с тем, что при массовых отравлениях такими широко распространенными в промышленности соединениями, как хлор, аммиак, окислы азота, ряд кислот развитие токсического отека легких определяет тяжесть и прогноз интоксикации.

В настоящее время наиболее перспективным в пульмонологии является применение лекарственных препаратов в ингаляционной форме, позволяющей доставлять препарат непосредственно к органу-мишени и исключить многие побочные эффекты, связанные с резорбцией. Поэтому на основании литературных данных о фармакологических эффектах компонентов возможного препарата была составлена экспериментальная рецептура: перфторуглерод (перфторан) — для повышения доступности рецепторов, улучшения транспорта кислорода и повышения активности легочных сурфактантов, педифен — для улучшения проходимости бронхов, в качестве местноанестезирующего и антибактериального средства, сальбутамол — в качестве бронхолитика и средства, улучшающего микроциркуляцию в легких и активатора легочных сурфактантов.

Изучение специфической фармакологической активности нового препарата целесообразно

было проводить на доступных и воспроизводимых моделях заболеваний легких.

**Материалы и методы исследования.** В качестве моделей токсического отека легких были выбраны ингаляционные воздействия аммиаком и хлором на крыс, диоксидом азота на мышей.

С целью обеспечения доставки лекарственного средства непосредственно к органу-мишени смесь перфторана с педифеном и сальбутамолом вводили ингаляционно.

Перфторан известен как препарат, предназначенный для применения в качестве плазмозамещающего средства с газотранспортной функцией (ВФС 42-2576-95 от 13.02.1996 г.). Известно также, что перфторан может быть использован внутривенно для лечения отека, вызванного черепно-мозговой травмой [3]. Сведения об ингаляционном использовании перфторана для лечения химических поражений легких отсутствуют, в то время, как известно об ингаляционном применении перфторуглеродов при других видах патологических процессов [1, 2, 4].

Педифен — N,N-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорид, является н-холиноблокатором с местноанестезирующими, антиоксидантными и антимикробными свойствами. Известно, что холинолитики используются для купирования бронхообтурационного синдрома при ХПЛ веществами раздражающего типа действия.

Таблица 1

**Эффективность рецептур при острой тяжелой ингаляционной затравке крыс аммиаком**

Условия эксперимента	Время гибели животных, часы	Эффект через сутки, пало/всего	Весовой коэффициент легких (ВКЛ), мг/100 г массы тела
Интактные животные	—	—	6,5±0,5
Контроль	1,5	10/10	19,5±1,5*
Перфторан (ингаляционно)	12	6/10	9,5±2,5
Перфторан + педифен	16	3/10	8,5±1,5
Перфторан + педифен + сальбутамол	16	1/10	8,5±1,5

Примечание. \* – достоверные отличия от интактных животных при  $p < 0,05$

Сальбутамол – известный бронхолитик из группы  $\beta_2$ -адреномиметиков, широко используется для купирования бронхоспазма при бронхиальной астме и обструктивном бронхите.

Для лечебного применения была составлена экспериментальная рецептура, состоящая из 1% раствора педифена и 0,5% раствора сальбутамола в перфторане.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность рецептур при аммиачном отеке легких. Для затравки опытных и контрольных животных группами по 10 особей мужского пола помещали в камеру типа Б.А.Курляндского объемом 200 литров, в которую динамическим способом нагнетался аммиачный аэрозоль в концентрации 20 мг/л. Концентрация 20 мг/л при 20 минутном воздействии составляет приблизительно 3  $LC_{50}$  (1,5–2  $LC_{99}$ ). Далее контрольных животных извлекали из камеры в садки для последующего наблюдения, а экспериментальную группу оставляли в камере, куда ингаляционно распыляли аэрозоли рецептур. Расчетные концентрации препаратов в камере с учетом сорбционных потерь составляли 50 мг/л. Животные находились в камере 10 мин, поэтому каждое из них с учетом средней величины легочной вентиляции для крыс (0,08 л/мин) поглотило ингаляционно дозу препаратов, равную 250 мг/кг массы. После этого экспериментальных животных также помещали в садки для последующего наблюдения. Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Следует отметить, что через 15 мин от начала затравки у всех животных отмечали ярко выраженные симптомы раздражения глаз, открытых участков кожи и верхних дыхательных путей, которые сочетались с заторможенностью, сопором

и боковым положением тела. Через 20–30 мин наблюдали атаксию, мышечные подергивания и тремор головы. У части животных в это время отмечали короткие периоды двигательного возбуждения с развитием быстро проходящих клонических судорожных приступов. Через 40–45 мин наблюдали гибель отдельных особей (контрольных) при явлениях паралича и остановки дыхания.

Гистологически в легких контрольных животных выявлялся венозный стаз и альвеолярный отек, геморрагические инфаркты и субплевральные кровоизлияния. Все контрольные животные погибли в течение 2–3 ч после затравки.

При вскрытии и гистологическом исследовании опытных животных в легких отмечалось венозное полнокровие, субплевральные точечные кровоизлияния и начальный интерстициальный отек. Таким образом, ингаляционное применение испытанных рецептур при тяжелой интоксикации крыс аммиаком повышает выживаемость животных, облегчает течение интоксикации и уменьшает гидратацию легочной ткани.

*Оценка эффективности рецептуры при тяжелой интоксикации хлором.* Ингаляционное воздействие хлора на крыс осуществляли в течение 15 мин в концентрации 5 мг/л. Рецептуру применяли в той же дозе и по той же схеме, как в опыте с аммиаком. Результаты представлены в табл. 2.

Оказалось, что применение рецептуры благоприятно сказывается на течении и исходе интоксикации: на 40% повышается выживаемость животных, увеличивается продолжительность жизни погибающих особей с параллельным снижением почти в 2 раза уровня гидратации легких. В данном случае можно также предположить, что

Таблица 2

**Эффективность рецептуры при отеке легких, вызванном хлором**

Условия эксперимента	Время гибели 50% животных, часы	Эффект через сутки, пало/всего	Весовой коэффициент легких (ВКЛ), мг/100 г массы тела
Интактные животные	—	—	6,5±0,5
Контроль	3,5	10/10	21,6±2,8
Перфторан + педифен + сальбутамол	12	6/10	10,2±1,5



**ВКЛ (мг/10 г массы тела), содержание МДА (Нмоль/мг белка), АК (мкг/мг белка), Г-SH, (мкг/мг белка) в легких мышей и эффективность глутовента при острой тяжелой затравке диоксидом азота, М±m**

Условия эксперимента	Эффект через сутки, пало/всего	Время гибели 50% животных, часы	ВКЛ	МДА	АК	Г-SH
Интактные	—	—	50±2	2,82±0,31	3,27±0,13	3,72±0,11
Контроль	6/10	6	167±23*	4,27±0,28*	1,66±0,17*	1,53±0,18*
Перфторан + педифен + сальбутамол	3/10	—	60±5	2,92±0,51	3,12±0,18	3,18±0,29
Перфторан	5/10	18	90±9*	3,27±0,21*	2,16±0,29*	1,68±0,24*

Примечание. \* – достоверные отличия от интактных животных при  $p < 0,05$

препарат предотвращает или уменьшает степень выраженности токсического отека легких.

*Эффективность рецептуры при токсическом отеке легких, вызванном диоксидом азота.* Для затравки опытных и контрольных животных группами по 10 особей мужского пола помещали в камеру типа Б.А. Курляндского объемом 100 л, в которую подавался диоксид азота в концентрации 1,5 мг/л в течение 1 ч. Далее контрольных животных извлекали из камеры в садки для наблюдения, а экспериментальные группы в других камерах подвергали в течение 15 мин лечебному ингаляционному воздействию перфторана и комбинированной рецептуры. У погибших и выживших животных определяли ВКЛ, МДА, АК и Г-SH легких. Результаты представлены в табл. 3, которые свидетельствуют о высокой эффективности ингаляционного применения рецептуры по сравнению с чистым перфтораном: в 2 раза возросла выживаемость животных, более чем в 4 раза, увеличилась продолжительность жизни погибающих мышей.

В контрольной группе при вскрытии после эфтаназии выживших животных через сутки отмечали: венозный стаз, отек легких, геморрагические инфаркты и субплевральные кровоизлияния, к которым присоединялись бронхопневмонии с ателектазами и компенсаторной эмфиземой легких.

При вскрытии погибших и выживших животных после лечения рецептурой в легких наблюдали менее выраженные изменения: незначительные признаки интерстициального отека и венозного стаза с единичными точечными субплевральными кровоизлияниями при полном отсутствии отека альвеол, инфарктов легких, ателектазов, эмфиземы и пневмоний. Эти данные подтверждались величинами ВКЛ, которые в случае лечения рецептурой почти не отличались от интактной группы.

Обращают на себя внимание показатели ПОЛ и антирадикальной защиты легких при лечении мышей рецептурой. Препарат достоверно тор-

мозил активацию процессов ПОЛ и повышал уровень антиоксидантной защиты легких, в особенности Г-SH.

**Заключение.** Проведенные экспериментальные исследования подтвердили теоретическое предположение о том, что перфторуглероды, введенные ингаляционно, способны оказывать протективное действие при токсическом отеке легких. Механизм этого действия, вероятно, обусловлен особенностями физико-химических и биологических свойств перфторуглеродов.

Рецептура и ее компоненты были испытаны на моделях токсических поражений легких аммиаком, окислами азота и хлором. Было показано, что рецептура при ингаляционном применении повышает выживаемость животных при тяжелых затравках в 2–3 раза, снижает степень легочной гидратации, уменьшает проявления бронхообструкции за счет воздействия на М-холинорецепторы, и  $\beta_2$ -адренорецепторы, повышения антиоксидантных резервов легких, активности легочных сурфактантов и улучшения микроциркуляции. При этом компоненты рецептуры обладают взаимным фармакологическим синергизмом.

#### Список литературы

1. Мороз В.В., Ливанов Г.А. Актуальные проблемы гипоксии критических состояний. Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: Материалы Всероссийской научной конференции. – СПб: НИИ СП им. И.И.Джанелидзе, 2004. – С. 44-45.
2. Ромоданов А.П. и др. Перфторан при внутричерепной гипертензии и отеке-набухании головного мозга. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. – Пуццо, 1993. – С. 63-69.
3. Усенко Л.В., Белоярцев Ф.Ф. и др. RU 2049464, приоритет от 01.08.1988 г.
4. Thomas S.R. et al. Perfluorocarbon compound aerosols for delivery to the lung as potential  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance reports of regional pulmonary  $p\text{O}_2$ . // Invest. Radiol., 1997. – Jan 32(1). – P. 39-38.

Материал поступил в редакцию 01.08.05.

G.A.Livanov, S.P.Nechiporenko, A.N.Lodyagin, S.Ye.Kolbasov

DEVELOPMENT OF A MEDICINAL PREPARATION IN AEROSOL FORM BASING  
ON PERFLUOROHYDROCARBONS TO CURE ACUTE LESION OF LUNGS  
CAUSED BY IRRITATING SUBSTANCES IN EXPERIMENT*State-owned Toxicology Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, St. Petersburg*

Experimental results are reported on studies of inhalation effectiveness of a new preparation based of perfluorhydrocarbons for curing lung toxic edema. It was shown that the prescription produces edema-protective effect.

УДК [615.31:546.48].099+[615.31:546.815].099+616.61.099

Е.П.Киреева\*, Б.А.Кацнельсон, Т.Д.Дегтярёва, Л.И.Привалова, И.Е.Валамина,  
О.Ю.Береснева, Н.П.Макаренко, С.А.ДенисенкоНЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СВИНЦА, КАДМИЯ И ЕГО ТОРМОЖЕНИЕ  
КОМПЛЕКСОМ БИОПРОТЕКТОРОВ*Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий,  
ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург*

Субхроническая интоксикация крыс кадмием и/или свинцом сопровождается функциональными и структурными нарушениями в почках с преобладанием повреждения канальцевого эпителия в случае свинца и гломерулярно-интерстициальных изменений в случае кадмия, но в обоих случаях при сочетании обоих проявлений нефротоксического действия. Основным типом комбинированной токсичности свинца и кадмия является субаддитивность эффектов, однако по некоторым показателям выявляется аддитивность или даже эффект выше аддитивного. На фоне комбинированной интоксикации свинцом и кадмием профилактический эффект комплекса биопротекторов, включающего в своём составе глутамат, пектиновый энтеросорбент, поливитаминно-полиминеральный препарат и кальциевую биодобавку, проявляется по показателям снижения нефротоксичности даже в большей степени, чем по показателям системной токсичности металлов. Особо следует отметить существенное повышение их элиминации с мочой.

**Ключевые слова:** свинец, кадмий, нефротоксичность, биопротекторы.

**Введение.** Являясь для многих металлов основным органом выведения из организма, почки сами служат мишенью их токсического действия, причём для некоторых металлов (например, кадмия, свинца, ртути) почки служат одним из критических органов развития интоксикации в целом. Кадмий и свинец являются характерными загрязнителями среды обитания предприятиями цветной металлургии, в частности, медеплавильной промышленности и поэтому часто действуют в комбинации.

Наряду с экспериментальными данными, обзор которых можно найти в обобщающих монографиях Международной Программы по химической безопасности (IPCS) [1-4], специфическая нефротоксичность свинца и кадмия подтверждается и рядом эпидемиологических исследований. Однако они относятся почти исключительно к работающим в промышленности в условиях воздействия этих металлов или к взрослому

населению территорий с высокими уровнями загрязнения кадмием и, как правило, получены в ситуациях, в которых имеет место только или заведомо превалирует действие либо кадмия [5-9], либо свинца [10, 11]. Нами впервые было показано, что доклинические признаки повреждения почечных канальцев у детей могут быть значимо связаны с экологически обусловленной токсической нагрузкой на почки, оцениваемой по концентрации кадмия и свинца в моче при их совместном присутствии [12].

Именно на этой ранней стадии развития почечной патологии можно ожидать эффекта от так называемой биологической профилактики, основанной на применении безвредных средств, направленных как на выведение токсичных металлов из организма, так и на ослабление их токсических эффектов. Многими экспериментальными исследованиями, обобщёнными в [13], была подтверждена высокая эффективность ряда биопрофилактических комплексов (БПК), далее апробированных в контролируемых курсах

\* Фрагмент диссертационной работы

их применения у детей и внедрённых для широкой биопрофилактики на экологически неблагополучных территориях Свердловской области. Однако ранее нами не обращалось специальное внимание на показатели защиты от нефротоксического действия каких-либо экотоксикантов.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проведены на белых инбредных крысах-самках с исходной массой тела 220–230 г. Для создания интоксикации использовали ацетат свинца –  $Pb(CH_3COO)_2$  и хлорид кадмия –  $CdCl_2 \cdot 2,5 H_2O$ . В предварительном эксперименте были установлены величины  $DL_{50}$  этих солей при внутрибрюшинном введении. В основном эксперименте их вводили в дозах, эквивалентных  $0,05 DL_{50}$ , а при комбинированном воздействии – в дозах  $0,025 DL_{50}$  или  $0,05 DL_{50}$  каждого из металлов в/б крысам по 3 раза в неделю в течение 6 недель.

На фоне субхронической интоксикации комбинацией свинец–кадмий в дозах по  $0,05 DL_{50}$  в день каждого оценивали профилактическую эффективность комплекса, состоящего из глутамината натрия (1,5% раствор в питьё), пектинового свекловично-яблочного энтеросорбента (1000 мг/кг), поливитаминно-минерального препарата «Витрум Кидс» (2 мл раствора, полученного растворением 3 таблеток в 70 мл воды), и биодобавки «Супермелкий биокальций» (225 мг). Эффективность аналогичных или сходных по составу биопрофилактических комплексов (БПК) при различных экспериментальных интоксикациях, в том числе свинцовой, демонстрировалась нами неоднократно ранее [13].

Функциональные показатели, по которым оценивали состояние животных в конце эксперимента, приведены в табл. 1 и 2. Содержание свинца и кадмия в суточной моче определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Шимадзу» (Япония). Гистологические срезы почек толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином – эозином, пикрофуксином по ван-Гизону и реактивом Шиффа (ШИК-реакция). Наряду с качественным описанием препаратов, в них определяли процент кариолизиса путем подсчета эпителиоцитов канальцев, лишенных ядер, на 100 эпителиальных клеток. Наряду с этим, был проведен морфометрический анализ микрофотографий гистологических препаратов с использованием программы SIAMS Photolab. Измеряли диаметр проксимальных канальцев почек (по базальной мембране), площадь почечного тельца и мочевого пространства, периметр проксимального канальца и длину участков повреждения щеточной каемки и десквамации эпителия.

Группы состояли из 10–12 животных. Данные обрабатывали с использованием методов

Фишера и Петерса в модификации Монцевичюте-Эрингене. При статистической обработке результатов морфометрических исследований использовали метод объединения выборок [14], рассматривая средние величины каждой особи и их дисперсию как оценку выборки, состоящей из  $n$  измеренных морфологических единиц, а число крыс в данной группе – как число выборок.

**Результаты и обсуждение.** При действии свинца в дозе  $0,05 DL_{50}$  (11 мг/кг) развились сдвиги, характерные для действия этого металла на порфириновый обмен и красную кровь: снижение (по сравнению с контрольной группой) уровня эритроцитов, гемоглобина, увеличение количества ретикулоцитов, повышение содержания  $\delta$ -АЛК и копропорфирина в моче. Как видно из табл. 1, отмечались также статистически значимые изменения функционального состояния нервной системы (повышение сумационно-порогового показателя и снижение показателя «норковый рефлекс»), белковообразовательной (снижение содержания общего белка и альбуминов в сыворотке крови) и ферментообразующей (увеличение уровня активности АсТ в сыворотке крови) функции печени, окислительно-восстановительного обмена (падение активности СДГ лимфоцитов крови). О поражении почек свидетельствовали повышение диуреза, коэффициентов массы как правой, так и левой почки, а также выраженная тенденция к повышению суточной экскреции креатинина, концентрации белка в моче и показателя «эндогенный креатинин» и к снижению экскреции мочевой кислоты (табл. 2). Суточная экскреция свинца с мочой превышала контрольный уровень в 28,5 раза (табл. 3).

Как видно из данных, приведенных в тех же таблицах, кадмий в дозе  $0,05 DL_{50}$  (3,35 мг/кг) приводил практически к тем же сдвигам со стороны коэффициентов массы почек, показателей красной крови, порфиринового обмена, нервной системы, функции почек. Увеличивалась экскреция кадмия с мочой. Однако выраженность этих изменений была несколько ниже, что, возможно, отчасти связано с менее высокой венозной дозировкой этого металла. (Изоэффективность доз кадмия и свинца по острому летальному действию, по-видимому, не означает, что они обязательно изоэффективны по субхроническому действию на различные органы и системы).

Комбинированное действие металлов на уровне  $0,05 DL_{50}$  каждого приводило к более существенным, чем при изолированном действии, нарушениям следующих показателей: увеличение коэффициентов массы почек, СПП, содержания нейтрофилов, эозинофилов, копропорфирина и мочевой кислоты в моче, снижение альбуминов в сыворотке крови, альбумин-гло-

Таблица 1

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке свинцом, кадмием или их комбинациями ( $X \pm Sx$ )

Показатель	Контроль	Pb (0,05 DL <sub>50</sub> )	Cd (0,05 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,025 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,05 DL <sub>50</sub> )
Масса тела, г до затравки после затравки	226,0±6,0	232,5±4,6	229,0±3,4	233,0±3,5	229,5±5,6
	234,5±7,0	223,5±4,3	236,5±5,0	241,0±4,5	222,0±5,4
СПП, сек.	11,14±1,2	14,84±1,06*	15,37±1,15*	16,33±1,1*	16,37±0,9*
Норковый рефлекс, число заглядываний за 3 мин	11±1,0	5,7±1,0*	6,7±0,8*	6,6±1,1*	5,7±1,2*
Гемоглобин, г/л	154,5±3,9	106,9±4,9*	146,2±3,3 <sup>#</sup>	130,8±5,3 <sup>#</sup>	114,8±3,9*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,1±0,2	4,9±0,2*	6,1±0,1 <sup>#</sup>	5,9±0,2 <sup>#</sup>	5,2±0,2*
Ретикулоциты, 0/00	28,7±2,3	147,3±21,4 <sup>#</sup>	37,4±2,5 <sup>#</sup>	43,2±3,5 <sup>#</sup>	93,0±9,7*
Лимфоциты, %	60,8±1,7	57,8±2,6	65,3±1,1 <sup>#</sup>	57,3±2,5	51,5±2,8*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,6±1,7	34,1±2,5*	25,6±1,4 <sup>#</sup>	33±2,6	37,8±3,5*
Моноциты, %	5,7±0,8	3,8±0,7	4,4±0,7	5,1±1,0	4,9±0,9
Эозинофилы, %	4,9±0,6	3,0±0,4*	3,8±0,9	3,8±0,5	4,8±1,3
Базофилы, %	0,7±0,3	0,6±0,2	0,3±0,2	0,1±0,1	0,4±0,3
Палочкоядерные, %	0,7±0,3	0,8±0,3	0,6±0,3	0,7±0,3	0,8±0,3
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	737,1±13,7	639,9±11,4 <sup>#</sup>	681,7±23,2	726,0±20,1	736,6±22,9
Общий белок в сыворотке, г/л	80,4±1,5	67,3±2,1 <sup>#</sup>	82,9±1,2 <sup>#</sup>	75,0±1,1*	73,4±1,7*
Альбумины в сыворотке, г/л	32,5±1,3	25,5±1,4 <sup>#</sup>	23,2±2,1*	23,6±1,18 <sup>#</sup>	19,4±1,6*
Глобулины в сыворотке, г/л	47,8±1,2	41,7±2,8 <sup>#</sup>	59,0±3*	51,4±2	53,6±2,2
Альбумин / Глобулиновый индекс	0,686±0,04	0,648±0,09 <sup>#</sup>	0,417±0,05*	0,472±0,04*	0,373±0,04*
Активность АСТ в сыворотке, мкМ/мл·ч	2,2±0,3	3,3±0,2 <sup>#</sup>	2,6±0,2	2,2±0,2	2,5±0,3
Активность АЛТ в сыворотке, мкМ/мл·ч	2,5±0,5	2,7±0,3	3,4±0,2 <sup>#</sup>	2,2±0,2	2,7±0,2
SH-группы в плазме крови, мМ/л	2,5±0,2	2,4±0,06	0,6±0,01 <sup>#</sup>	3,0±0,1 <sup>#</sup>	1,9±0,4
Креатинин в сыворотке, мкМ/л	92,77±2,2	90,3±4,7	92,98±2,26	83,18±2,7*	87,45±3,36
δ-АЛК, в моче мкМ/л	24,9±7,9	211,4±33,9*	30,9±17,1 <sup>#</sup>	141,0±37,0*	166,6±29,9*
Копропорфирин, в моче нМ/л	106,0±23,0	720,9±79,1 <sup>#</sup>	145,0±18,6 <sup>#</sup>	499,4±46,1 <sup>#</sup>	1364,0±186,0*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: \* – статистически значимое различие с группой «контроль»,  $p \leq 0,05$

<sup>#</sup> – статистически значимое различие с группой «Pb+Cd в дозах 0,05 от DL<sub>50</sub>»,  $p \leq 0,05$

булинового индекса, диуреза. Эти эффекты могут рассматриваться как аддитивные, даже если межгрупповые различия не во всех случаях статистически значимы. Вместе с тем, по таким тестам как «норковый рефлекс», уровень гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, лимфоцитов, общего белка и глобулинов, АлТ и АсТ в сыворотке крови, коэффициента де Ритиса, SH-групп в плазме крови, суточного креатинина, дельта-АЛК и белка в моче при действии бинарной смеси обнаруживаемые сдвиги оказываются либо на уровне эффектов одного свинца или одного кадмия, либо лежат между ними. Это указывает на эффекты меньше аддитивных и может быть расценено как проявление скрытого антагонизма токсического действия свинца и

кадмия. Подобный смешанный тип комбинированного токсического действия с преобладанием субаддитивности или даже явного антагонизма характерен для различных металлов [15].

Содержание свинца в моче в комбинированной группе было значимо ниже, чем при изолированном воздействии (в 2,1 раза!), а кадмия – в 1,6 раза выше. Снижение экскреции металла почками при одной и той же дозировке его может означать дополнительное повреждение почек, но трудно объяснить, почему этот эффект проявился в отношении экскреции только свинца.

При действии бинарной смеси в половинной дозировке (0,025 DL<sub>50</sub> каждого из металлов) по ряду тестов регистрировались эффекты, кото-



рые были близки к действию полной дозировки (например, по влиянию на уровень СПП, активность СДГ лимфоцитов, содержания общего белка, глобулинов и креатинина в сыворотке крови, коэффициент де Ритиса, содержание дельта-АЛК в моче), но по другим они снижались по сравнению с полной дозировкой, вплоть до того, что по некоторым тестам были близки к показателям контрольной группы. Анализируя эти результаты, можно исходить из того, что в случае аддитивности эффектов половинные дозы металлов должны давать в сумме примерно тот же эффект, что полная доза одного металла, а при неравенстве их действия на тот или иной показатель – эффект, лежащий примерно посередине между эффектами одного и другого. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, по большинству показателей это так и есть. Однако по некоторым показателям суммарный эффект ближе к эффекту металла, действовавшего слабее, либо совпадает с ним, либо даже ниже его. Это относится, например, к повышению содержания ретикулоцитов в крови, к снижению активности СДГ, к увеличению белка в моче и эндогенного креатинина. В то же время, по некоторым показателям эффект комбинации находится на уровне эффекта более сильно действующего металла или даже превышает его (например, по массе почек, по содержанию сегментоядерных, моноцитов и эозинофилов в лейкоцитарной формуле, по СПП и норковому рефлексу). Таким образом,

подтверждается наличие по разным показателям как взаимного ослабления влияний (эффекты менее аддитивного), так и их усиления (эффекты более аддитивного).

Прием БПК на фоне затравки комбинацией свинца и кадмия в полной дозировке приводил к ослаблению ряда нарушений со стороны картины красной и белой крови, функции нервной системы, печени, почек, порфиринового обмена. В частности, это ослабление было получено как статистически значимое по таким специфичным для токсичности свинца показателям, как содержание ретикулоцитов в крови (до  $63,4 \pm 6,4\%$  против  $93,0 \pm 9,7\%$ ,  $p < 0,05$ ) и суточная экскреция копропорфирина ( $27,1 \pm 3,0$  против  $37,8 \pm 4,0$  нМ,  $p < 0,05$ ). Хотя по другим показателям ослабление токсичности, как правило, статистически не значимо, однако противоположной тенденции к усилению токсического действия металлов не было практически вовсе. Как видно из табл. 2, в группе почечных показателей тенденция к ослаблению токсических эффектов также преобладает. К ним можно с полным основанием отнести и повышение экскреции металлов с мочой (табл. 3), которое свидетельствует об улучшении элиминационной функции почек, защищаемых от токсического повреждения, что имеет положительное значение для организма в целом.

При действии свинца в эпителии извитых канальцев были обнаружены тяжелые дистрофические и некробиотические изменения, наиболее

Таблица 2

**Показатели функционального состояния почек крыс, подвергавшихся субхронической затравке свинцом и кадмием без или на фоне БПК ( $X \pm Sx$ )**

Показатель	Контроль	Pb (0,05 DL <sub>50</sub> )	Cd (0,05 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,025 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,05 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,05 DL <sub>50</sub> ) + БПК
Масса почек, мг на 100 г массы тела						
левая	255,0±7,0	354,0±17,0*	302,0±10,0*#	337,0±12,0*#	386,0±10,0*	377,0±15,0*
правая	260,0±6,0	361,0±20,0*	317,0±12,0*#	356,0±14,0*#	410,0±14,0*	379,0±16,0*
Диурез мл/сутки.	36,0±3,2	44,9±2,5*#	43,2±2,6	44,4±4,2	35,2±3,3	36,3±3,7
Креатинин в моче, мМ/л.	0,816±0,200	0,834±0,120	0,900±0,110#	0,626±0,105	0,550±0,120	0,842±0,144
Креатинин в моче, мкМ/сут	26,95±5,7	36,29±4,6	37,61±4,3#	27,22±4,76	21,44±6,0	28,15±3,53
Креатинин в сыворотке, мкМ/л	92,77±2,2	90,3±4,7	92,98±2,26	83,18±2,7*	87,45±3,36	80,73±4,44*
Эндогенный креатинин, мл/ч	0,59±0,16	1,04±0,15	0,98±0,12	0,84±0,19	0,57±0,19	0,76±0,15
Белок в моче мкг/л	87,0±12,2	117,4±22,7	105,9±10,6	91,5±11,9	110,7±22,9	89,7±10,3
Мочевая кислота в моче, мМ/л	0,09±0,03	0,06±0,01	0,07±0,02*	0,06±0,01	0,01±0,04	0,06±0,02
Мочевая кислота в моче, мкМ/сут	2711,6±451,9	2138,3±299,6	1634,7±195,8*#	1673,4±156,7*#	2792,9±285,3	2308,7±376,6

Таблица 3

**Содержание металлов в моче крыс, подвергавшихся затравке комбинацией свинцом и кадмием без или на фоне приема БПК ( $X \pm Sx$ )**

Показатель	Контроль	Pb (0,05 DL <sub>50</sub> )	Cd (0,05 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (0,025 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (0,05DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (0,05 DL <sub>50</sub> ) + БПК
Свинец, мкг/л	18,5 ± 1,9	370,4 ± 32,0	37,06 ± 10 <sup>#</sup>	128,3 ± 16,7*	240,5 ± 55,4*	295,9 ± 54,5*
мкг/сут	0,60 ± 0,06	17,1 ± 2,2* <sup>#</sup>	1,6 ± 0,5 <sup>#</sup>	6,0 ± 1,2*	8,0 ± 1,9*	10,7 ± 2,1*
Кадмий, мкг/л	1,2 ± 0,2	2,9 ± 1,4 <sup>#</sup>	6,3 ± 1,8*	3,0 ± 0,7*	13,6 ± 4,0*	20,7 ± 8,9*
мкг/сут	0,44 ± 0,006	0,14 ± 0,06	0,28 ± 0,08*	0,14 ± 0,04*	0,46 ± 0,16*	0,54 ± 0,13*

выраженные в проксимальных отделах. Границы клеток размыты, цитоплазма набухшая, вакуолизованная, либо содержит гиалиноподобные капли. Выражено разрушение ШИК – позитивной каемки на апикальной части эпителиоцитов. Процент клеток с кариолизисом в этой группе составил 46,3% (против 21% в контрольной). В 24% сохранившихся ядер встречаются мелкие эозинфильные фрагменты, описанные в литературе как внутриядерные свинцовые включения [2]. Тяжелые некробиотические изменения в эпителии приводят к очаговому оголению базальной мембраны канальцев. В межканальцевой строме встречаются мелкоочаговые лимфогистиоцитарные воспалительные инфильтраты, прорастающие тонкими коллагеновыми волокнами.

При действии кадмия отмечены выраженные дисциркуляторные нарушения в клубочках и в интерстиции почки. Почечные клубочки значительно увеличены в размерах за счет резкого полнокровия и отека и накопления ШИК –

позитивного матрикса, что приводит к сужению или к полному закрытию мочевых пространств. Межканальцевая строма раздвинута за счет отека, встречаются мелкие лимфогистиоцитарные инфильтраты. В эпителии извитых канальцев отмечается очаговая гиалиново-капельная дистрофия с нарушением ШИК-позитивной каймы апикальной части эпителиоцитов, которое выражено заметно меньше, чем при действии свинца. Процент кариолизиса составил 36%, однако полный цитоллиз клеток, приводивший к оголению базальной мембраны канальцев, составил не более 3,34% от длины всего эпителия канальцев, что почти в 4 раза ниже, чем аналогичный показатель при действии свинца.

При комбинированном действии кадмия и свинца в полных дозах клубочки умеренно гиперклеточны, несколько увеличены в размерах, отечны. Мочевые пространства сужены, но в большинстве случаев прослеживаются. В эпителии канальцев наблюдаются дистрофические изменения, но кариолизис и цитоллиз выражены

Таблица 4

**Некоторые показатели морфометрии почек крыс, подвергавшихся субхронической затравке свинцом и кадмием без или на фоне БПК ( $X \pm Sx$ )**

Показатель	Контроль	Pb (0,05 DL <sub>50</sub> )	Cd (0,05DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,025 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,05 DL <sub>50</sub> )	Pb+Cd (по 0,05 DL <sub>50</sub> ) + БПК
Диаметр проксимального канальца (по базальной мембране), мкм	29,70 ± 0,30	30,09 ± 0,30 <sup>#</sup>	26,48 ± 0,27* <sup>#</sup>	30,03 ± 0,33	27,8 ± 0,31*	31,36 ± 0,34* <sup>#</sup>
Периметр проксимального канальца, мкм	104,00 ± 3,00	101,2 ± 2,71	95,34 ± 2,70*	105,21 ± 2,32	98,27 ± 4,77	104,25 ± 3,21
Длина участка десквамации щеточной каемки, %	14,28 ± 1,14	43,66 ± 1,31* <sup>#</sup>	21,57 ± 1,95*	28,87 ± 1,08*	23,80 ± 0,80*	25,81 ± 1,12*
Длина участка десквамации эпителия, %	1,35 ± 0,83	12,34 ± 1,37* <sup>#</sup>	3,34 ± 2,51	1,79 ± 0,89	2,12 ± 0,46	0,55 ± 0,96
Мочевое пространство, мкм <sup>2</sup>	1721,49 ± 97,5	2305,10 ± 113,97* <sup>#</sup>	495,54 ± 94,58* <sup>#</sup>	1522,67 ± 88,46 <sup>#</sup>	1099,04 ± 77,09*	1463,72 ± 135,9 <sup>#</sup>
Площадь почечного клубочка, мкм <sup>2</sup>	4560,4 ± 141,3	4382,9 ± 187,9	5059,9 ± 113,6* <sup>#</sup>	4523,9 ± 132,1	4364,3 ± 136,2	4823,7 ± 224,1

меньше, чем при изолированном действии свинца. В части канальцев ядра значительно укрупнены, полиморфны. При комбинированном действии свинца и кадмия половинной дозировке по выраженности дистрофических изменений в эпителии канальцев и степени разрушении щеточной каемки эпителиоцитов изменения существенно не отличаются от эффектов комбинированного воздействия кадмия и свинца полной дозе, но полиморфизм ядер эпителиоцитов канальцев не выражен.

В группе животных, получавшей полную комбинацию металлов и БПК, структура почечной ткани сохранена, дисциркуляторные изменения не выражены, отёк стромы отсутствует, просветы артериол хорошо прослеживаются. Эпителий извитых канальцев хорошо контурируется, границы клеток четкие, ядра округлой формы, одинаковых размеров. В апикальной части клеток — четкая ШИК-позитивная каемка. Кариолизис и цитоллиз не выражены. Клубочки нормоклеточны, мочевые пространства свободны, базальные мембраны гломерулярных капилляров не утолщены. В межканальцевой строме в части случаев встречались воспалительные инфильтраты.

Как видно из результатов морфометрического анализа, представленных в табл. 4, под влиянием свинца диаметр проксимального канальца не изменился, а под влиянием кадмия — статистически значимо снизился, что может быть связано со сдавливанием канальца в результате интерстициального отёка и инфильтрации, отмеченных при обзорном морфологическом исследовании. Практически то же самое действие кадмий оказал и в комбинации со свинцом в полных дозировках, а в половинной дозировке этой комбинации эффекта не было вовсе, что соответствует антагонизму нефротоксического действия металлов. Действие БПК не только значимо предупредило вызываемое комбинацией металлов снижение диаметра канальца, но даже вызвало небольшое, но статистически значимое увеличение его по сравнению с контролем.

Свинец оказался, напротив, значительно более токсичен, чем кадмий, по относительной (в %) протяженности участков десквамации щеточной каемки и десквамации эпителия. При этом комбинация тех же доз металлов вызвала рассматриваемые морфометрические эффекты на уровне эффектов одного только кадмия, то есть явно меньше аддитивных. Половинная дозировка комбинации по эффектам близка к полной. На фоне последней действие БПК не изменило показатель десквамации щеточной каемки, но дало наименьший показатель десквамации эпителия (хотя различие с не лечёной группой статистически не значимо).

По влиянию на мочевое пространство действие металлов оказалось чётко противонаправленным: свинец его значимо увеличил, а кадмий — значимо (и при том довольно существенно) снизил. Вероятно, речь идёт о сочетании давления на Боуменовскую капсулу, связанного с интерстициальным отёком, и заполнения её объёма увеличившимся клубочком, отмеченного и при обзорном гистологическом исследовании. При полной комбинации металлов это снижение мочевое пространства сохраняет значимость, но выражено гораздо меньше (вновь свидетельство антагонизма), а в половинной дозировке эффекта практически нет вовсе. БПК почти полностью предупреждает и этот эффект комбинации металлов.

**Заключение.** Субхроническая интоксикация крыс кадмием и/или свинцом сопровождается функциональными и структурными нарушениями в почках с преобладанием повреждения канальцевого эпителия в случае свинца и гломерулярно-интерстициальных изменений в случае кадмия, но в обоих случаях при сочетании тех и других проявлений нефротоксического действия. Основным типом комбинированной токсичности свинца и кадмия является субаддитивность эффектов, однако по некоторым показателям выявляется аддитивность или даже эффект выше аддитивного. На фоне комбинированной интоксикации свинцом и кадмием профилактический эффект испытанного БПК проявляется по показателям нефротоксичности даже в большей степени, чем по другим показателям системной токсичности металлов.

#### Список литературы

1. *IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 118 / «Inorganic mercury»*. — Geneva: WHO, 1991. — 168 p.
2. *IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 119 / «Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals»*. — Geneva: WHO, 1991. — 266 p.
3. *IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 134 / «Cadmium»*. — Geneva: WHO, 1992. — 280 p.
4. *IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 165 / «Inorganic lead»*. — Geneva: WHO, 1995. — 300 p.
5. *Jarup L., Elinder C.G., Spang G. // Environm. Health., 1988. — V. 60. — P. 223-229.*
6. *Jarup L., Alfvén N., Carlsson D. et al. // Epidemiology, 1998. — V. 9. — № 4. — P. 112 (Abstract).*
7. *Nogawa K., Kobayashi E., Honda R. et al. // Environm. Res., 1980. — V. 23. — P. 13-23.*
8. *Nogawa K., Kido T., Honda T. et al. // Environm. Res., 1989. — V. 48. — P. 77.*

9. Nakagawa H., Kawano S., Okumura T. et al. // *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, 1987. — V. 38. — P. 553-560.

10. Campbell B.C., Beattie A.D., Moore M.R. et al. // *Brit. Med. J.*, 1977. — V. 1. — P. 482-485.

11. Pocock S.J., Shaper A.G., Ashby D. et al. // *Brit. Med. J.*, 1984. — V. 289. — P.872-874.

12. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Privalova L.I. et al. // *Epidemiology*, 2005. — V. 16. — № 5. — P. S21 (Abstract).

13. Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И. // *Рос. Хим. Журнал*, 2004. — Т. 48. — № 2. — С. 65-71.

14. Урбах В.Ю. *Биометрические методы*. — М.: Наука, 1964. — С. 115-119.

15. Кацнельсон Б.А. Комбинированное действие химических веществ // В кн. «Общая токсикология». Под ред. Б.А.Курляндского и В.А.Филова..- М.: Медицина, 2002. — С. 497-520.

Материал поступил в редакцию 09.03.06.

Ye.P.Kireyeva, B.A.Katsnelson, T.D.Degtyaryova, L.I.Privalova, I.Ye.Valamina,  
O.Yu.Beresneva, N.P.Makarenko, S.A.Denisenko

### NEPHROTOXIC EFFECT POSED BY LEAD AND CADMIUM AND ITS INHIBITION BY A COMPLEX OF BIOPROTECTIVE AGENTS

Medical Scientific Center for Health Promotion and Protection of Industrial Workers, Central Research Laboratory of the Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

Subchronic intoxication of rats by cadmium and/or lead is followed by functional and structural disturbances in kidneys with prevalent lesion of tubules epithelium in case of lead and glomerular and interstitial changes in case of cadmium but in both cases both combined manifestations of nephrotoxic effect take place. The main type of combined lead and cadmium toxicity is sub-additivity of effects but according to some indicators additivity develops or even the effect is higher than the additive one. On the background of combined intoxication by cadmium and lead, a complex of bioprotectors produces prophylactic effect, the composition of these bioprotective agents includes glutamate, pectin enterosorbent, polyvitaminic and polymineral preparations, calcium bioadditive. The prophylactic effect of the said complex manifests in lowering nephrotoxicity even to a greater extent than according to indicators of systemic toxicity of metals. A particular attention is drawn to a significant increase of their elimination with urine.

УДК 614.615:546.17

М.А.Пинигин, Л.А.Тепикина, А.А.Сафиулин, З.В.Шипулина, А.Е.Плахин

### ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УТОЧНЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ РАЗОВОЙ ПДК ДИОКСИДА АЗОТА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

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

На основе проведения экспериментальных исследований и путем сопоставления отечественного норматива диоксида азота с зарубежными стандартами коротких и длительных периодов осреднения пересмотрена его максимальная разовая ПДК.

**Ключевые слова:** диоксид азота, максимальная разовая предельно допустимая концентрация, порог запаха.

**Введение.** В последнее десятилетие Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации ставится вопрос о необходимости гармонизации нормативов основных загрязняющих веществ со стандартами зарубежных стран и международных организаций как по уровню значений ПДК, так и по временным их характеристикам. Данная работа продолжает исследования Института в этом направлении [1,2]

В СССР первоначально нормативы оксидов азота в пересчете на  $N_2O_5$ ), установленные

расчетным путем, составляли — ПДК<sub>м.р.</sub> — 0,3, ПДК<sub>с.с.</sub> — 0,1 мг/м<sup>3</sup> [3]. В 1967-77 г.г. на основе проведения экспериментальных исследований были разработаны предельно допустимые концентрации диоксида азота в атмосферном воздухе: максимальная разовая (ПДК<sub>м.р.</sub>) — 0,085 мг/м<sup>3</sup> и среднесуточная (ПДК<sub>с.с.</sub>) — 0,04 мг/м<sup>3</sup> [4, 5, 6], которые вошли в ГН 2.1.6.1338-03 [7]. Между тем ВОЗ и ЕС рекомендуют часовой стандарт на содержание диоксида азота в атмосферном воздухе, равный 0,2 мг/м<sup>3</sup>, а годовой — 0,04 мг/м<sup>3</sup>. В Белоруссии существует норматив 0,25



мг/м<sup>3</sup> для 20–30 минутного осреднения, в ряде других стран часовой норматив диоксида азота составляет 0,2 мг/м<sup>3</sup>. В США при отсутствии федерального стандарта диоксида азота для короткого периода осреднения установлен только среднегодовой (первичный и вторичный) стандарт, равный 0,1 мг/м<sup>3</sup>, хотя в некоторых штатах имеется часовой стандарт на уровне 0,47 мг/м<sup>3</sup> (Калифорния).

Более чем 40-летняя практика использования в СССР, а затем и в Российской Федерации, ПДК диоксида азота свидетельствует, что установленные уровни максимальной разовой и среднесуточной ПДК, из которых последняя используется для оценки среднегодовых концентраций, не соответствует характеру распределения этого вещества в воздухе, а биологическая значимость величины ПДК<sub>м.р.</sub> остается недостаточно обоснованной. Поэтому и отмечается существенная разница значений ПДК<sub>м.р.</sub> с нормативами коротких периодов осреднения зарубежных стран и международных организаций.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось гигиеническое обоснование пересмотра и гармонизация с зарубежными стандартами ПДК<sub>м.р.</sub> диоксида азота в атмосферном воздухе.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводили в соответствии с «Временными методическими указаниями по обоснованию ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» [4].

При изучении ингаляционного воздействия двуокиси азота была применена дозирующая система вещества, разработанная ООО «НПО Прибор» г. Москва (сертификат Госстандарта РФ № RU.C.31.076A №14332), которая позволяла автоматически определять и поддерживать заданные концентрации газа в воздухе.

Основой дозирующей системы является газоанализатор ГАНК-4С (зарегистрирован в Государственном реестре средств измерения под № 24421-03 и допущен к применению в Российской Федерации), снабженный датчиком с электрохимическим принципом определения диоксида азота в воздухе. Газоанализатор соединен с установкой по определению запаха, в которой поддерживается заданная концентрация, и дозатором, в котором по специальной программе устанавливается требуемая концентрация. Диоксид азота подается в дозатор через редуктор из баллона емкостью 9 литров под давлением 50 атмосфер, в отличие от ранее применяемого способа получения NO<sub>2</sub> по способу Мозера – нагреванием Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> до температуры 223°С. При отклонении концентрации от заданной газоанализатор подает сигнал в дозатор для автоматического приведения концентрации к требуемому

уровню.

Система может круглосуточно обеспечивать автоматическое поддержание дозирования и определение двуокиси азота в воздухе камер ингаляционного воздействия и ольфактометрических установок в диапазоне заданных концентраций от 0,01 до 40,0 мг/м<sup>3</sup>. Для записи уровней концентраций двуокиси азота разработана специальная компьютерная программа Gank Terminal, способная регистрировать концентрации за любой промежуток времени (сек., мин., часы, сутки и т.д.). При этом диапазон колебаний концентраций двуокиси азота не превышал 1–1,5% от установленной. Для сравнения с ранее применяемым методом проводили отбор проб в поглотители и аналитическое определение диоксида азота с реактивом Грисса-Илосвая.

При обосновании максимальной разовой ПДК (ПДК<sub>м.р.</sub>) диоксида азота в атмосферном воздухе использованы следующие методы:

1. Принятый в России метод установления разовой (20 минутной) ПДК по результатам оценки рефлекторного действия вещества на обонятельный анализатор человека с установлением вероятностного порога ощущения запаха (16 % вероятности его обнаружения) [8].

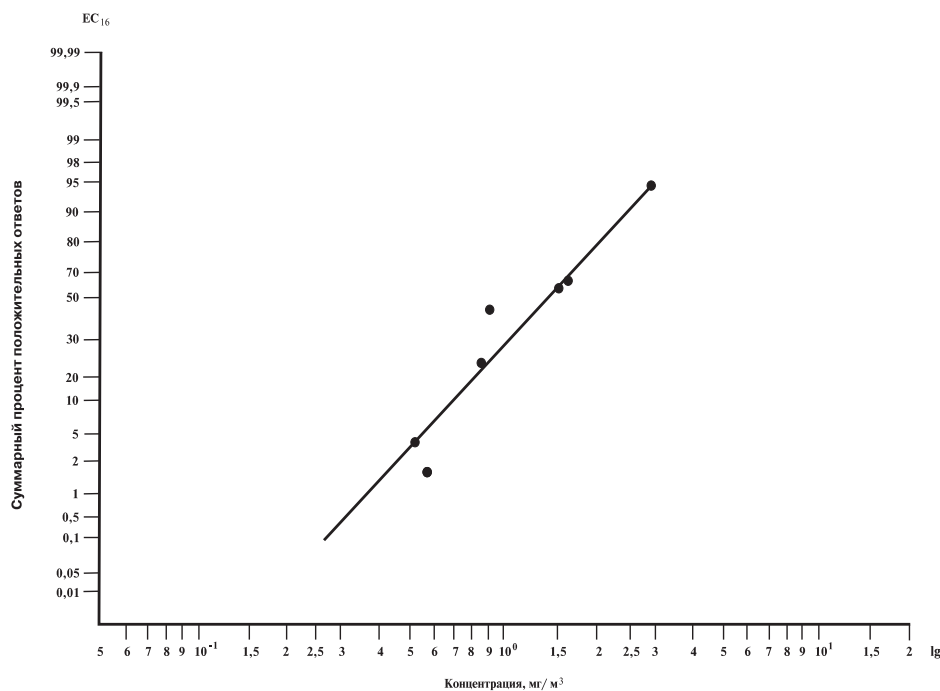
2. Корреляционно-регрессионный метод установления зависимости значений стандартов (ПДК) диоксида азота в атмосферном воздухе, принятых в различных странах и международных организациях, от временных характеристик этих стандартов ПДК (различных периодов их осреднения).

3. Прогноз ПДК<sub>м.р.</sub> (кратковременного стандарта) по значению стандарта (ПДК) длительно периода осреднения.

**Результаты и обсуждение.** В исследованиях принимали участие 28 человек – добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет. Определение порога обонятельного ощущения проводили на основе субъективного суждения волонтеров о наличии или отсутствии запаха по принципу «да» или «нет».

В эксперименте испытано 5 различных концентраций диоксида азота.

Концентрации диоксида азота контролировали газоанализатором ГАНК-4А после «поноушки» каждым испытуемым. Каждая концентрация предъявлялась испытуемому 3 раза в день. Данные по влиянию каждой концентрации анализировали, учитывая число положительных и отрицательных ответов каждого участника, сумму предъявлений, сумму и процент положительных ответов для всей группы волонтеров. Аналогичным образом обрабатывали данные предъявления в оба цилиндра чистого воздуха (контрольный опыт), что позволяло учесть возможную ве-



**Рис. Зависимость вероятности ощущения запаха азота от концентрации диоксида азота**

роятность случайного правильного ответа. Для получения более точных результатов рассчитывали стандартизованный процент положительных ответов по уравнению Шнейдер-Орелли:

$$X_{ст} = \left( \frac{X_{np}}{100 - X_{ош}} - \frac{X_{ош}}{100 - X_{ош}} \right) \cdot 100, \text{ где:}$$

$X_{ст}$  – стандартизованный процент положительных ответов,

$X_{np}$  – экспериментально полученный процент положительных ответов,

$X_{ош}$  – процент ошибочных ответов (положительный ответ на чистый воздух).

Для определения зависимости вероятности ощущения запаха от концентрации диоксида азота полученные данные эксперимента обработаны аналитическим методом наименьших квадратов и графическим методом пробит-анализа. На стандартизованной логарифмически-вероятностной (пробитной) сетке зависимость «lg концентрации – вероятность ощущения запаха» аппроксимируется прямой, что позволило установить вероятностный порог ощущения запаха диоксида азота, соответствующий 16% его обнаружения ( $CE_{16}$ ), а также значение максимальной разовой ПДК диоксида азота с учетом соответствующего коэффициента запаса.

Результаты эксперимента представлены в табл. 1 и на рис.

По результатам проведенных исследований определен порог ольфакторного действия ( $CE_{16}$ ) на уровне  $0,61 \text{ мг/м}^3$ , а с учетом коэффициента запаса 2,9 значение неощутимой концентрации

составило  $0,21 \text{ мг/м}^3$ . Угол наклона прямой «концентрация-эффект» составил  $48^\circ$ , что позволило отнести диоксид азота к 3 классу опасности. Следует отметить, что в воздухе рабочей зоны диоксид азота также относится к 3 классу опасности [9].

Установленный нами вероятностный порог ольфакторного действия диоксида азота ( $CE_{16} = 0,61$ ) удовлетворительно совпадает с порогами, определенными ранее С.М.Соколовым ( $CE_{16} = 0,5 \text{ мг/м}^3$ ) [10] и J.E.Amoore ( $CE = 0,73 \text{ мг/м}^3$ ) [11]. Более высокое значение порога, установленное последним автором, возможно связано с тем, что в качестве такового принималось ощущение специфического запаха.

Таким образом, в качестве максимальной разовой (20-минутной) ПДК диоксида азота в атмосферном воздухе может быть рекомендована концентрация, равная  $0,2 \text{ мг/м}^3$ .

Рекомендуемое значение ПДК<sub>м.р.</sub> совпадает со значением зарубежных стандартов часового и получасового периодов осреднения, что свидетельствует об его обоснованности. Однако это значение ПДК<sub>м.р.</sub> практически в 2 раза выше величины действующей ПДК<sub>м.р.</sub> диоксида азота ( $0,085 \text{ мг/м}^3$ ), что может вызывать сомнение в целесообразности пересмотра её уровня в сторону увеличения.

Рекомендуемая ПДК<sub>м.р.</sub> ( $0,2 \text{ мг/м}^3$ ) в атмосферном воздухе практически совпадает с величиной ПДК ( $0,22 \text{ мг/м}^3$ ), установленной на ос-

Таблица 1

**Изучение ольфакторного действия диоксида азота**

Концентрация, мг/м	Положительный ответ, %	Стандартизованный положительный ответ, %
1,53	83,3	77,9
0,9	77,7	65,2
0,82	52,6	37,3
0,59	31,6	4,8
0,53	27,7	9,8
0,15	23,8	0 (-0,26)
0,095	14,29	0 (-12,8)
Чистый воздух	23,2	

нове поиска взаимосвязи значений стандартов (ПДК) диоксида азота в атмосферном воздухе, принятых в различных странах и международных организациях, от их временных характеристик (различных периодов осреднения – 30-минутные, 24-часовые, полугодовые, годовые). Поиск проводился парным корреляционно-регрессионным методом. Взятые для анализа нормативы и их временные характеристики представлены в табл. 2.

В результате обработки результатов получена следующая формула:

$$\lg C = -0,7213 - 0,142 \lg T, \text{ где}$$

$C$  – концентрация в  $\text{мг}/\text{м}^3$ ;

$T$  – время в часах (период осреднения концентрации).

Статистические показатели: количество вариант в ряду:  $n = 14$ ; коэффициент корреляции:  $R = -0,787$ ; достоверность его по критерию Т-Стьюдента  $t_r = 4,77$ ;  $p < 0,01$ ; достоверность выбранной модели из 4-х по критерию F-Фишера = 19,5  $p < 0,01$ .

Вычисленная по указанной формуле ПДК<sub>м.р.</sub> (осреднение 20 мин.) равнялась:  $\lg C_{20} = -0,7213 - 0,142 \lg 0,33 = -0,6786$ , отсюда ПДК<sub>м.р.</sub> = 0,22  $\text{мг}/\text{м}^3$ , что подтверждает надежность рекомендованного значения ПДК<sub>м.р.</sub>, равного 0,2  $\text{мг}/\text{м}^3$ .

Таблица 2

#### Нормативы диоксида азота в различных странах и их временные характеристики

Норматив, $\text{мг}/\text{м}^3$	Временная характеристика, час	Страна, международная организация
0,085	0,50	Россия
0,47	1,0	США, Калифорния
0,2	1,0	Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)
0,04	8760,0 (год)	
0,2	1,0	Европейское содружество (ЕС)
0,04	8760,0	
0,3	0,5	Германия
0,1	8760,0	США
0,1	1,0	Нидерланды (при вероятности 95%)
0,12	24,0	
0,2	1,0	Швеция
0,12	24,0	
0,05	4380,0 (6 мес.)	
0,25	0,5	Белоруссия

В целях дополнительного доказательства обоснованности рекомендованного значения ПДК<sub>м.р.</sub> диоксида азота в атмосферном воздухе (0,2  $\text{мг}/\text{м}^3$ ) осуществлен также прогноз ПДК<sub>м.р.</sub> по значению стандарта (0,1  $\text{мг}/\text{м}^3$ ) длительного периода

осреднения (год), который как единственный стандарт этого вещества в атмосферном воздухе уже многие используют, в частности, в США.

Как известно, ПДК<sub>м.р.</sub>, предназначенная для предупреждения рефлекторных реакций, способных возникнуть при кратковременном (20–30-ти минутном) вдыхании, должна быть безопасной и в отношении резорбтивного действия, которое может возникнуть при повторном вдыхании концентраций на уровне ПДК<sub>м.р.</sub>

Используя значения стандартов (ПДК) часового периода осреднения и стандартов (ПДК) среднегодового периодов осреднения, применяемых в других странах, установлено, что отношение между ними колеблется в пределах 4–6, составляя в среднем 5, т.е. стандарты часового периода осреднения, как правило, устанавливаются выше стандарта годового периода осреднения в 5 раз. Отсюда, используя среднегодовой стандарт диоксида азота в атмосферном воздухе (0,1  $\text{мг}/\text{м}^3$ ), установленный в США, можно заключить, что вполне безопасным может быть и стандарт часового осреднения, равный 0,5  $\text{мг}/\text{м}^3$  (0,1·5), что подтверждает обоснованность рекомендуемого значения ПДК<sub>м.р.</sub> (0,2  $\text{мг}/\text{м}^3$ ).

**Выводы.** 1. На основании проведенных экспериментальных исследований, сопоставления и поисков взаимосвязи между отечественными нормативами диоксида азота и стандартами зарубежных стран, а также международных организаций уточнена максимальная разовая ПДК диоксида азота в атмосферном воздухе и рекомендуется взамен ныне действующей (0,085  $\text{мг}/\text{м}^3$ ) величина, равная 0,2  $\text{мг}/\text{м}^3$ . Рекомендуемое значение ПДК<sub>м.р.</sub> совпадает со значением зарубежных стандартов часового и получасового периодов осреднения.

2. Примененный способ дозирования диоксида азота с помощью газоанализатора ГАНК-4С позволил значительно повысить точность и стабильность создаваемых концентраций и обеспечить автоматическую их регистрацию.

#### Список литературы

1. Пинигин М.А., Тепикина Л.А., Веселов А.П. и др. Научное обоснование и особенности нового нормативного документа ГН 2.1.6.695-98 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» // В сб. Материалов Междунар. научно-практ. конф. «Охрана атмосферного воздуха: системы мониторинга и защиты». – Пенза, 1999. – С. 7-9.

2. Тепикина Л.А. Развитие существа гигиенических нормативов загрязняющих веществ в атмосферном воздухе // В кн. Мат.научн.конф. «Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха». – М.: НИИ-ЭЧиГОС им. А.Н.Сысина РАМН, 2003. – С. 76-79.

3. Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений (приложение). — М.: Медицина, 1967. — С. 226-227.

4. Шаламберидзе О.П. Рефлекторное действие смеси сернистого газа и двуокиси азота // Гигиена и санитария, 1967. — С. 9-13.

5. Якимчук П.П., Челюпанов К.Н. Материалы к гигиеническому обоснованию среднесуточной ПДК двуокиси азота в атмосферном воздухе // В кн.: Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений. — М.: Медицина, 1968. — С. 164-171.

6. Гофмеклер В.А., Шепарев А.А. Материалы по гигиеническому обоснованию среднесуточной ПДК двуокиси азота в атмосферном воздухе с учетом отдаленных эффектов // Архив секции «Гигиена атмосферного воздуха». — М.: НИИОКГ им.А.Н.Сысина 1977. — 25 с.

7. ГН 2.2.5.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) в атмосферном воздухе населенных мест. — М.: МЗ РФ, 2003. — С. 8.

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

9. ГН 2.2.5.1313-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — М.: МЗ РФ, 2003. — С. 8.

10. Соколов С.М., Шпилевский Э.М. и соавт. Материалы по уточнению максимальной разовой ПДК двуокиси азота в атмосферном воздухе с учетом отдаленных эффектов // Архив секции «Гигиена атмосферного воздуха». — М.: НИИЭЧуГОС, 1983. — С. 20.

11. Amoore J.E., Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution // J. Appl. Toxicol., 1983. — V. 3. — № 6. — P. 272-290.

Материал поступил в редакцию 29.09.05.

М.А. Pinigin, L.A. Tepikina, A.A. Safiulin, Z.V. Shipulina, A.Ye. Plakhin

#### HYGIENIC VALIDATION OF A CORRECTED SINGLE MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION OF NITROGEN DIOXIDE IN ATMOSPHERIC AIR

A.N. Sysin Research Institute for Human Ecology and Environmental Health,  
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A single maximum allowable concentration of nitrogen dioxide was revised basing on the outcome of experimental studies and comparison of the home norm for this substance with foreign standards for time-weighted average.

УДК 615.9 (092 Саватеев)

Г.А. Софронов, С.А. Куценко, А.Н. Гребенюк

**НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ САВАТЕЕВ**

к 85-летию со дня рождения

22 марта 2006 г. исполнилось 85 лет со дня рождения основателя кафедры токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии, участника Великой отечественной войны и войны с Японией, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного работника высшей школы РФ, почетного доктора Военно-медицинской академии, генерал-майора медицинской службы в отставке **Саватеева Николая Васильевича**.

Родился Николай Васильевич 22 марта 1921 г. в Петрограде. В 1939 г. после окончания средней школы поступил на военно-морской факультет при 1-ом Ленинградском медицинском институте имени академика И.П. Павлова. Через год, в июне 1940 г. стал курсантом, а затем и слу-



шателем Военно-морской медицинской академии. В академии он учился до 1944 г., сочетая отличную учебу с исполнением обязанностей командира взвода.

После окончания академии в апреле 1944 г. был назначен командиром санитарного взвода медицинского батальона 260 бригады морской пехоты, базировавшейся в Кронштадте. В июле 1944 г. стал врачом санитарной части в освобожденном Ленинграде. С декабря 1944 г. по октябрь 1945 г. был начальником маневренной группы оказания помощи пораженным отравляющими веществами медико-санитарного отряда Краснознаменного Балтийского флота. После формирования этой группы, она была переброшена из Таллинна на Амурскую флотилию, в составе ко-



торой Н.В.Саватеев участвовал в боевых действиях на территории Манчжурии, дойдя до Харбина. За мужество и героизм, проявленные в ходе боевых действий в составе Ленинградского фронта, Беломорской флотилии, Балтийского флота и Амурской флотилии, Николай Васильевич награжден орденом Отечественной войны I-ой степени, двумя орденами Красной Звезды, медалями «За боевые заслуги», «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией» и «За победу над Японией».

После окончания войны с октября 1945 г. Н.В. Саватеев проходил службу в должности врача-токсиколога НИИ Военно-морского флота (ныне 1-й Центральный научно-исследовательский институт МО РФ). В феврале 1947 г. поступил в адъюнктуру при кафедре токсикологии и санитарно-химической защиты Военно-морской медицинской академии, в которой учился под руководством профессоров В.М.Рожкова и М.Я.Михельсона. В 1949 г. защитил кандидатскую диссертацию, после чего в апреле 1950 г. был назначен младшим преподавателем, а затем преподавателем кафедры токсикологии и санитарно-химической защиты Военно-морской медицинской академии.

В связи с расформированием Военно-морской медицинской академии в сентябре 1956 г. был переведен в Научно-исследовательский институт Военно-морского флота. В этом институте служил до февраля 1961 г., последовательно занимая должности старшего научного сотрудника, заместителя начальника отдела и начальника отдела корабельной токсикологии. Здесь же в 1960 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную разработке антидотов фосфорорганических отравляющих веществ.

С марта 1961 г. судьба Николая Васильевича Саватеева неразрывно связана с Военно-медицинской академией имени С.М.Кирова, куда он был переведен на должность старшего преподавателя кафедры военно-полевой терапии. В 1962 г. Н.В.Саватееву было присвоено ученое звание профессора, а в 1964 г. он был назначен заместителем начальника кафедры военно-полевой терапии. С февраля 1969 г. по июль 1970 г. являлся профессором-консультантом Ученого совета Военно-медицинской академии.

В августе 1970 г. Н.В.Саватеев был назначен начальником Научно-исследовательского института военной медицины МО СССР, созданного на базе научно-исследовательской лаборатории № 1 Военно-медицинской академии. Этим Институтом он руководил до апреля 1973 г.

Одновременно с этим уже в июле 1972 г. Н.В.Саватеев возглавил созданную по его инициативе кафедру токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии. Эта кафедра была организована в соответствии с Директивами Штаба тыла вооруженных сил СССР от 17 июня 1972 г. № 158/00742 и от 29 июня 1972 г. № 158/0942 на базе кафедры оружия массового поражения и защиты от него с привлечением преподавательского состава курса токсикологии и радиопатологии кафедры военно-полевой терапии. Николай Васильевич руководил кафедрой токсикологии

и медицинской защиты до февраля 1986 г., одновременно исполняя обязанности ученого секретаря Ученого совета академии. Все это время он был членом Ученого совета академии, а с 1970 по 1986 г. — и членом бюро секции Ученого совета Центрального военно-медицинского управления МО СССР.

В тот же период Н.В.Саватеев возглавил Ленинградское (ныне Санкт-Петербургское) научное общество токсикологов, бессменным председателем которого он является и по настоящее время. Долгое время Николай Васильевич являлся членом правления Всероссийского научного общества токсикологов, на протяжении многих лет состоял членом диссертационных советов Военно-медицинской академии, Института токсикологии Министерства здравоохранения СССР, долгое время был членом экспертного совета ВАК, соредактором раздела Большой медицинской энциклопедии. Исключительно полезной и плодотворной была его международная научная деятельность в составе ведущих специалистов Восточной Европы в области военной токсикологии.

В 1986 г. в связи с достижением предельного возраста пребывания на военной службе генерал-майор медицинской службы Н.В.Саватеев был уволен в запас, но продолжил работу в Военно-медицинской академии на должности профессора кафедры военной токсикологии и медицинской защиты.

За более чем полвека своей научной и педагогической деятельности Николай Васильевич Саватеев сыграл ведущую роль в формировании и становлении военной токсикологии и медицинской защиты как учебной дисциплины и отрасли военно-медицинской науки, а также внес существенный вклад в теорию и практику медицинской противохимической защиты войск и населения. Развитие военной токсикологии на протяжении длительного периода после окончания Великой Отечественной войны неразрывно связано с трудами профессора Н.В.Саватеева и его школы. Под его руководством было выполнено 10 диссертационных работ на соискание ученой степени доктора наук и 20 работ — на соискание ученой степени кандидата наук. Многие из учеников его школы стали ведущими специалистами в области токсикологии и медицинской защиты, руководителями кафедр, лабораторий, военно-медицинских учреждений Министерства обороны РФ.

Решая наиболее важную практическую задачу, связанную с разработкой принципиально новых средств медицинской защиты от химического оружия, Н.В.Саватеев одновременно проводил глубокое изучение теоретических аспектов этой проблемы. Результаты его исследований далеко выходили за рамки токсикологии и имели общемедицинское значение. В сфере научных интересов профессора Н.В.Саватеева — фундаментальные исследования роли ацетилхолина в осуществлении высшей нервной деятельности, изучение механизмов токсического действия фосфорорганических соединений и изыскание средств антидотной терапии при интоксикации этими соединениями. Николай Васильевич одним из первых приступил к планомерному исследованию медико-биологических последствий химических аварий (катастроф) и изучению проблем

экологической токсикологии. Он же явился одним из инициаторов разработки проблемы медицины катастроф, а так же исторических аспектов развития токсикологии в нашей стране.

Николай Васильевич Саватеев – автор и соавтор более 200 научных работ, нескольких изобретений, целого ряда документов для войск, в том числе двух редакций «Указаний по военной токсикологии» (1994, 2000). Классикой токсикологии стали подготовленные при его непосредственном участии монография «Неантхолинэстеразные механизмы действия антхолинэстеразных средств» (1976), учебные пособия «Отравляющие вещества психотомиметического действия» (1966), «Оксигенобаротерапия при острых отравлениях» (1974), «Характеристика токсического действия веществ, представляющих опасность при разрушении промышленных объектов» (1982). Написанный им совместно с коллективом кафедры токсикологии и медицинской защиты учебник для курсантов факультетов подготовки врачей «Военная токсикология, радиология и медицинская защита» выдержал два издания и стал настольной книгой для нескольких поколений военных врачей.

За разработку и создание антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в 1967 г. Николай Васильевич Саватеев был удостоен Государственной

премии СССР. За выдающиеся заслуги в научно-исследовательской деятельности, в воспитании и подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров и крупные достижения в области токсикологии в 2001 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации». В том же году он был избран Почетным доктором Военно-медицинской академии.

Николай Васильевич Саватеев – специалист высшей квалификации в области общей и военной токсикологии, один из опытейших профессоров Военно-медицинской академии. На протяжении более 50 лет он плодотворно трудится в сфере военно-медицинской науки, пройдя все ступени становления ученого и педагога от адъюнкта до начальника Научно-исследовательского института Министерства обороны и начальника кафедры академии. И в настоящее время профессор Н.В.Саватеев ведет большую научную, учебную и воспитательную работу в академии. Своими трудами и научными заслугами он широко известен не только у нас в стране, но и за рубежом. Высочайший профессионализм, верность долгу и медицинской науке – это качества, которые наиболее полно характеризуют Николая Васильевича Саватеева как ученого и педагога.

Материал поступил в редакцию 23.03.06.



## РЕЦЕНЗИИ

**Практическое руководство по детским болезням. В том. «Неотложная педиатрия». Раздел «Отравления».** – М.: Медпрактика, 2005. – С. 413-487.

Вопросы неотложной медицины всегда привлекают внимание практических врачей в силу своей актуальности, тем более, если они касаются оказания медицинской помощи детям. Поэтому факт выхода из печати V тома «Неотложная педиатрия» Практического руководства по детским болезням под общей редакцией В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцева можно только приветствовать, чего нельзя сказать о разделе «Отравления», написанного проф. Я.М.Луцким (с. 413-489).

Необходимо отметить, что за последние 35 лет в России был опубликован целый ряд монографий, учебников и руководств по клинической токсикологии, положивших основу всей отечественной клинической токсикологии. Тем удивительнее читать раздел «Отравления», в котором автором практически игнорируются общепринятые в клинической токсикологии понятия о классификациях ядов, отравлений, методов лечения, антидотов, об организации медицинской помощи при отравлениях.

Предназначенный, прежде всего, для врачей педиатров общей практики, детских анестезиологов-

реаниматологов рецензируемый материал не только не вносит ясность, а делает невозможным правильно ориентироваться в такой сложной для неспециалистов дисциплине как клиническая токсикология (в частности – токсикология детского возраста).

В целом, характеризуя раздел «Отравления», можно сказать, что он изложен сумбурно по форме и маловразумительно по содержанию.

Прежде всего, автор не соблюдает правил русской орфографии, согласования падежей, пунктуации. Практически каждая страница содержит грамматические ошибки, опечатки. Встречаются фразы, являющиеся просто набором слов, поскольку не содержат подлежащего и сказуемого и поэтому не являются предложениями (например, конец последнего абзаца на с. 418). Ошибки касаются также написания сугубо медицинских и токсикологических терминов, например, *сенильная кислота* (с. 438), *примедикация* (с. 451). Возникает обоснованное сомнение не только в общей и медицинской грамотности написавшего главу, но и в том, читал ли он сам написанное и редактировался ли этот раздел издателем. В целом, характерным для всей главы является отсутствие логики изложения материала и разорванность мышления.

Автор все время пытается уйти в проблему оказания помощи при массовых отравлениях у детей. Само по себе это актуально, но не следует забывать о еже-

дневной бытовой токсикологии, которая гораздо чаще ставит перед практическими врачами диагностические и лечебные задачи, а получаемые при этом знания, опыт и навыки являются основой действий при ликвидации медицинских последствий массовых химических отравлений.

Само по себе путанное изложение материала содержит не только ошибочные, но и вредные заключения и рекомендации. Взять хотя бы настойчивые рекомендации, что «во всех случаях массовых аварий, катастроф *должен выставляться диагноз экзогенной интоксикации* как сопутствующий или предполагаемый»; рекомендуются даже такие формулировки диагноза: «Возможное отравление? Нельзя исключить инфекции?». При этом рекомендуется сразу же начинать детоксикационную терапию вне зависимости от имеющейся *de facto* патологии. Сам автор на с. 426 свои умозаключения подтверждает такими примерами как землетрясение в Армении в 1988 г., взрыв на нефтепроводе в Башкирии в 1989 г., взрыв в Арканзасе в 1988 г. (а может все-таки в Арзамасе?), повлекшие механические и термические поражения. Следуя его рекомендациям, везде нужно было выставлять диагноз острой экзогенной интоксикации!

Читая это произведение, можно узнать кое-что новое и необычное в клинической токсикологии. Так, оказывается, что обладающие сугубо местным воздействием лакриматоры приводят к поражению (паренхиматозных органов (с. 416, 417). Можно себе представить панику родителей (они ведь тоже читают медицинскую литературу), требующих от врачей обследования и лечения пораженных паренхиматозных органов у их детей после того, как в школе кто-то распылил слезоточивый газ из баллончика. Мы теперь узнали, что такие газообразные соединения, как-угарный и светильный газы могут поступать в организм через слизистые ротоглотки и желудка!? (с. 427), что перед проведением ГБО осуществляется *примедикация* (пишем в соответствии с авторским текстом) унитиолом (с. 451) — не известно при каком отравлении и с какой целью.

Отдельного рассмотрения требует ситуация с многочисленными классификациями ядов, отравлений, методов детоксикации, щедро разбросанными автором по всему разделу. Трудно сказать, чем он руководствовался, но все эти классификации идут полностью вразрез с существующими, не вносят никакой ясности в излагаемый материал, а в ряде случаев представляются просто абсурдными. В качестве примера можно привести классификацию форсированного диуреза как метода детоксикации: «управляемый *превентивный* диурез» (с. 422), «управляемый диурез, лечебный диурез, детоксикационный диурез, управляемый корригирующий диурез» (с. 444), а также методов детоксикации: «базисная, основная, вспомогательная, быстрая, ускоренная, медленная, санационная» (с. 440). Все это можно охарактеризовать как токсикологический аутизм.

Общий сумбур, характерный для всей главы, вызывает особенную озабоченность и сочувствие тем, кто будет пытаться повысить свои уровень знаний и руководствоваться этим материалом в своих действиях,

когда читаешь клиническую характеристику отравлений, где все симптомы, синдромы «свалены в одну кучу» без учета избирательной токсичности ядов; в таком же стиле изложены рекомендации по диагностике и лечению в разделе госпитальной помощи и частной патологии (при этом выбор нозологических форм вызывает удивление и недоумение). С трудом пробираясь через эту мешанину слов, специалист токсиколог может попытаться объяснить, что же хотел сказать автор, но в некоторых случаях это просто невозможно сделать, например, на с. 470 в «Схеме обследования токсикологического больного» читаем (приводим дословно, сохраняя форму изложения):

п. 1.1.4. Холинэстеразы крови.

- Клиническая формула крови.
- Коагулограмма.
- Метгемоглобин.
- КЩР, средняя молекула.
- Гемолиз, электролиты.

Неосведомленность Я.М.Луцкого в реальной токсикологической ситуации в России приводит к тому, что рекомендуются антидоты (табл. 52), закупка или производство которых в России не осуществляется, например: БАЛ, дипироксим, изонитрозин, и в то же время отсутствуют имеющиеся на оснащении лечебных учреждений препараты, такие как: карбоксим, нивалин, налоскон, анексат. Не знает также проф. Я.М.Луцкий, что в России нет «Федеральной детской токсикологической службы» (с. 463). Консультативные и организационно-методические функции на федеральном уровне, в том числе касающиеся отравлений у детей, возложены на Федеральное государственное учреждение «Научно-практический токсикологический центр Росздрава», в составе которого работают детские врачи токсикологи — доктора, кандидаты медицинских наук, врачи высшей категории.

Мы понимаем, что проф. Я.М.Луцкий, руководствуясь благими намерениями, «хотел сделать как лучше», но, к сожалению, у него «получилось как всегда». Считаем, что содержание главы не выдерживает профессиональной критики, чтение ее поставит в тупик врачей мало осведомленных в области клинической токсикологии, и тем самым нанесет больше вреда, нежели пользы, а при возможном переиздании руководства написание этого раздела необходимо поручить более компетентному автору.

*Директор ФГУ «Научно-практический токсикологический центр Росздрава»*

**к.м.н. Ю.Н.Остапенко**

*Главный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга*

**д.м.н., проф. Г.А.Ливанов**

*Заведующий кафедрой токсикологии и скорой помощи Уральской государственной медицинской академии, главный токсиколог МЗ Свердловской области*

**д.м.н., проф. В.Г.Сенцов**

*Материал поступил в редакцию 26.04.06.*



Минздравсоцразвития России



Российский регистр потенциально опасных  
химических и биологических веществ  
Роспотребнадзора

# БЮЛЛЕТЕНЬ

## Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

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

УДК 615.9:691.58

Ю.А.Соболь, Л.В.Половинкин

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

#### МАСТИКА ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ ХОЛОДНАЯ

Мастика изготавливается на основе полисульфидного олигомера, наполнителя, стабилизирующих и пластифицирующих добавок в виде двух паст (основной и отверждающей), смешиваемых в соотношениях 1:1 по массе. Основная и отверждающая пасты представляют собой густые, вязкие, липкие массы серого и черного цветов соответственно, с характерным запахом. В состав основной пасты входят: полисульфидный олигомер (тиокол); дибутилфталат; минеральный порошок, отверждающей – диоксид марганца технический; дифенилгуанидин технический; дибутилфталат и минеральный порошок. Температурный интервал эксплуатации мастики – от минус 60 до 70°C.

Мастика предназначена для герметизации швов и трещин дорожных и аэродромных покрытий, гидроизоляции конструкций мостовых сооружений соприкасающихся с грунтом, а также герметизации стыков наружных стен зданий, где необходима повышенная морозо- и теплоустойчивость.

Санитарно-химические исследования возможной миграции в воздушную среду формальдегида, фенола, диоктилфталата, дибутилфталата и диоксида серы из мастики (после смешивания компонентов и получения заданных свойств) проводили в камере-термостате при температуре 40°C, насыщенность составляла 1,0 м<sup>2</sup>/м<sup>3</sup>, время экспозиции 24 ч. Эмиссии данных веществ в воздушную среду на уровне чувствительности методов не зарегистрировано.

В связи с тем, что после смешивания компонентов мастика быстро полимеризуется и не растворяется в общепринятых в токсикологической практике растворителях, исследованиям подвергали основную и отверждающую пасты.

По параметрам острой внутрижелудочной токсичности основная паста относится к малоопасным химическим веществам (DL<sub>50</sub> для белых крыс превышает 5000 мг/кг, 4-ый класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76), а отверждающая паста – к веществам умеренно опасным (DL<sub>50</sub> = 4250 мг/кг, 3-ий класс опасности).

В условиях однократного воздействия основная и отверждающая пасты способны оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов.

Повторное эпикутанное воздействие (длительность эксперимента 30 суток) основной и отверждающей паст вызывает признаки умеренно-выраженного раздражения кожных покровов, окрашивание хвостов подопытных животных в цвет наносимых компонентов. В процессе эксперимента отмечается статистически достоверное отставание в набирании массы тела у животных опытных групп по сравнению с контрольными. По окончании эксперимента отмечается статистически достоверное увеличение относительных коэффициентов массы (далее – ОКМ, мг/кг) почек (контроль 6,02±0,26, основная паста 6,66±0,28, отверждающая паста 6,52±0,31, p ≤ 0,01); увеличение ОКМ селезенки (контроль 3,72±0,19, основная паста 5,01±0,19, p ≤ 0,01) и уменьшение ОКМ легких (контроль 8,49±1,01, основная паста 5,88±0,89, p ≤ 0,01).

Следует отметить, что средство способно проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать изменение ряда показателей организма белых крыс. Отмечаемое увеличение флуоресценции битирозина (усл. ед., контроль 0,68±0,021, основная паста 1,52±0,10, отверждающая паста 1,04±0,09, p ≤ 0,01) на фоне снижения супероксиддисмутазы (мкг/мл, контроль 36,10±0,61, отверждающая паста 29,95±0,97, p ≤ 0,01) и глутатиона восстановленного (мг%, контроль 44,17±1,05, основная паста 32,50±1,12, отверждающая паста 33,33±1,67, p ≤ 0,01) позволяет говорить об активизации антиоксидантной системы и процессов свободно-радикального окисления белков в стадии компенсации, о чем можно судить по увеличению активности глю-



коза-6-фосфатдегидрогеназы (мкМ/НАДН/г белка, контроль  $69,77 \pm 0,94$ , основная паста  $82,48 \pm 2,53$ , отверждающая паста  $83,35 \pm 1,30$ ,  $p \leq 0,01$ ) необходимой для синтеза НАДФН используемого для процессов восстановления окисленного глутатиона.

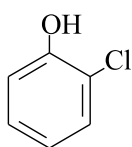
Гибели подопытных крыс на всем протяжении эксперимента не отмечалось.

Материал поступил в редакцию 13.02.06.

#### УДК 547.56

Р.Б.Ибатуллина, В.А.Мышкин  
ФГУН Уфимский НИИ медицины труда  
и экологии человека

### ОРТО-ХЛОРФЕНОЛ (1-гидрокси-2-хлорбензол)



$C_6H_5ClO$ . № CAS: 95-57-8. М.м. 128,56. Бесцветная жидкость со стойким фенольным запахом. Растворимость в воде при  $18^\circ C$  2,02% масс.  $T_{\text{плав.}}$   $0-7^\circ C$ .  $T_{\text{кип.}}$   $175,6^\circ C$ . Плотность 1,248 г/см<sup>3</sup>.

Полупродукт при производстве гербицидов. Содержание основного вещества более 99,3%.

$DL_{50}$  при введении в желудок: крысы – 660 мг/кг, мыши 710 мг/кг, 3-й класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76.

Клиническая картина отравления характеризуется вялостью, нарушением координации движения, отказом от пищи, неопрятностью.

Гибель животных наблюдали в течение первых двух суток.

Кумулятивные свойства выражены (метод Lim et al.), коэффициент кумуляции 2,35.

Оказывает раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз. Обладает кожно-резорбтивным действием. Сенсибилизирующее действие при контакте с кожей не установлено.

Средняя смертельная концентрация для крыс 210 мг/м<sup>3</sup>. Пороговая концентрация при однократной 4-х часовой ингаляционной заправке (крысы) установлена на уровне 45 мг/м<sup>3</sup> по изменению интегральных показателей: частоты дыхания, «норкового» рефлекса, активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови.

Обоснование ОБУВ в воздухе рабочей зоны проводилось по результатам экспериментальных исследований, проведенных расчетов по определению величин гигиенического норматива и по аналогии с близкими по химической структуре, параметрам токсичности и опасности параклорфенолом и 2,4-дихлорфенолом.

Для паров орто-хлорфенола утверждена ПДК в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м<sup>3</sup>, 2-ой класс

опасности, с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз» (ГН 2.2.5.1313-03).

Метод определения в воздухе рабочей зоны – тонкослойная хроматография. Диапазон измеряемых концентраций 0,1–10 мг/м<sup>3</sup>.

Материал поступил в редакцию 29.03.06.

#### УДК 547.58

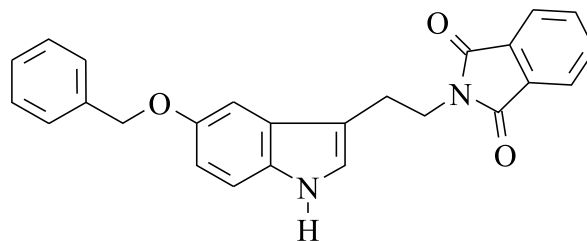
М.В.Бидевкина<sup>1</sup>, М.И.Голубева<sup>2</sup>, Г.И.Рожнов<sup>2</sup>,  
Н.Г.Иванов<sup>1</sup>, О.О.Синичина<sup>3</sup>, И.А.Бобринева<sup>2</sup>,  
Э.А.Федорова<sup>2</sup>, Т.М.Орлова<sup>2</sup>, О.В.Липочкина<sup>2</sup>,  
Л.И.Крымова<sup>2</sup>, Е.А.Тульская<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ОАО «Всероссийский научный центр по  
безопасности биологически активных веществ»

<sup>3</sup>ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей  
среды им. А.Н. Сысина РАМН

### N-ФТАЛИЛ-5-БЕНЗИЛОКСИТРИПТАМИН 2-[2-[5-(фенилметокси)-1H-индол-3-ил] этил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (N-фталил-5-бензилокситриптамиин)



№ CAS: 53157-45-2.  $C_{25}H_{20}N_2O_3$ . М.м.: 396,4. Кристаллический порошок от темно-зеленого до темно-коричневого цвета с металлическим блеском. Не растворим в воде, слабо растворим в кипящем спирте, растворим в хлороформе, диметилформамиде. Полупродукт в производстве фармацевтических препаратов, в частности, серотонина адипината.

Изучение влияния N-фталил-5-бензилокситриптамиина на органолептические свойства воды показало, что исследуемое вещество изменяет цвет и мутность воды. В качестве пороговой концентрации по органолептическому (ПКорг) признаку вредности установлена величина 3 мг/л, лимитирующий показатель – мутность.

Изучение влияния N-фталил-5-бензилокситриптамиина на процесс самоочищения водоема проводили по биохимическому потреблению кислорода в 5-суточных экспериментах (БПК<sub>5</sub>) в концентрациях 10, 1, 0,3 и 0,1 мг/л. N-Фталил-5-бензилокситриптамиин вызывал ингибирование процессов потребления кислорода. Концентрация 1 мг/л принята в качестве поро-

говой по общесанитарному признаку вредности ( $PK_{сан}$ ).

$DL_{50}$  (в/ж, мг/кг): мыши (самки и самцы) –  $> 5000$ ; крысы-самки –  $> 10000$  мг/кг (4 класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76, малоопасное вещество).  $DL_{50}$  (в/б, мг/кг, мыши-самки) –  $> 1500$  мг/кг (5-ый класс токсичности по классификации К.К.Сидорова, практически нетоксично).

N-Фталил-5-бензилокситриптамин оказывает слабое раздражающее действие при контакте с кожей и не вызывает реакции раздражения при контакте со слизистыми оболочками глаза, обладает слабой способностью к кумуляции и к резорбции через кожные покровы (обнаружено снижение массы тела подопытных мышей после 2-недельного восстановительного периода).

N-фталил-5-бензилокситриптамин при однократном введении в/ж белым крысам в дозе 500 мг/кг не вызывал изменений массы тела, СПП, поведенческих реакции, диуреза, содержания в моче белка, хлоридов, в сыворотке крови активности АЛТ и АсАТ через 2, 5 и 24 ч, а также через 4 и 8 суток после экспозиции.

Исследование острого ингаляционного воздействия N-фталил-5-бензилокситриптамина проводили на неинбредных белых крысах самках массой тела 215–230 г при однократных 4-часовых затравках в концентрациях на уровне  $21,09 \pm 3,67$  и  $63,93 \pm 4,96$  мг/м<sup>3</sup>.

Аэрозоль N-фталил-5-бензилокситриптамина в условиях ингаляционного воздействия оказывал влияние на функциональное состояние печени, почек, углеводный обмен и уровень гистамина в ткани легких.

При воздействии в концентрации  $63,93$  мг/м<sup>3</sup> в сыворотке крови выявлено увеличение содержания глюкозы (опыт:  $6,59 \pm 0,30$  мМ/л, контроль:  $5,62 \pm 0,24$  мМ/л,  $p < 0,05$ ) и мочевины (опыт:  $8,22 \pm 0,26$  мМ/л, контроль:  $5,38 \pm 0,10$  мМ/л,  $p < 0,001$ ); в моче – на фоне значительного уменьшения суточного диуреза (опыт:  $2,87 \pm 0,26$  мл/сут, контроль:  $4,13 \pm 0,32$  мл/сут,  $p < 0,01$ ) наблюдалось увеличение содержания белка (опыт:  $140,4 \pm 6,18$  мг/л, контроль:  $81,0 \pm 8,5$  мг/л,  $p < 0,001$ ), мочевины (опыт:  $450,1 \pm 20,8$  мМ/л, контроль:  $348,9 \pm 1,07$  мМ/л,  $p < 0,001$ ) и калия (опыт:  $78,1 \pm 4,73$  мМ/л, контроль:  $66,1 \pm 1,55$  мМ/л,  $p < 0,05$ ) при снижении содержания натрия (опыт:  $29,7 \pm 2,9$  мМ/л, контроль:  $49,9 \pm 8,0$  мМ/л,  $p < 0,05$ ). Отмечено уменьшение суточного выведения натрия (опыт:  $0,09 \pm 0,01$  мМ/сут, контроль:  $0,20 \pm 0,03$  мМ/сут,  $p < 0,01$ ), кальция (опыт:  $1,80 \pm 0,24$  мМ/сут, контроль:  $3,86 \pm 0,56$  мМ/сут,  $p < 0,01$ ) и снижение клиренса мочевины (опыт:  $0,15 \pm 0,009$  мл/мин, контроль:  $0,27 \pm 0,03$  мл/мин,  $p < 0,002$ ).

При затравке в концентрации на уровне 21,09

мг/м<sup>3</sup> перечисленные выше отклонения регистрируемых показателей сохранили свою направленность, но были менее выражены. Достоверно увеличенными остались в сыворотке крови уровни глюкозы (опыт:  $6,24 \pm 0,14$  мМ/л, контроль:  $5,62 \pm 0,24$  мМ/л,  $p < 0,05$ ) и мочевины (опыт:  $6,45 \pm 0,14$  мМ/л, контроль:  $5,38 \pm 0,10$  мМ/л,  $p < 0,001$ ), в моче – белка (опыт:  $147,6 \pm 22,8$  мг/л, контроль:  $81,0 \pm 8,5$  мг/л,  $p < 0,02$ ), мочевины (опыт:  $432,3 \pm 27,8$  мМ/л, контроль:  $348,9 \pm 1,07$  мМ/л,  $p < 0,02$ ) и концентрация калия (опыт:  $81,7 \pm 3,0$  мМ/л, контроль:  $66,1 \pm 1,55$  мМ/л,  $p < 0,001$ ).

В ткани легких у подопытных животных при воздействии вещества в концентрациях на уровне  $63,93$  и  $21,0$  мг/м<sup>3</sup> содержание гистамина было выше, чем у контрольных животных (опыт: соответственно  $7,73 \pm 0,03$  нМ/г и  $6,89 \pm 0,10$  нМ/г, контроль:  $6,52 \pm 0,08$  нМ/г, соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,02$ ).

Концентрация аэрозоля  $63,93$  мг/м<sup>3</sup> оценена как действующая.  $Lim_{ac}$  установлен на уровне  $21$  мг/м<sup>3</sup> по влиянию на функцию почек, углеводный обмен и содержание гистамина в ткани легких.

Для воздуха рабочей зоны утверждено ОБУВ  $1$  мг/м<sup>3</sup>, аэрозоль (доп. № 1 ГН 2.2.5.1828-03 к ГН 2.2.5.1314-03).

Метод определения в воздухе – спектрофотометрический при длине волны  $210$  нм, нижний предел измерения  $0,5$  мг/м<sup>3</sup>.

Для атмосферного воздуха населенных мест утверждено ОБУВ  $0,01$  мг/м<sup>3</sup> (доп. № 1 к ГН 2.1.6.1339-03).

На основании установленных в опытах пороговых концентраций, а также по аналогии с «гидразоном»\* в качестве ОДУ N-фталил-5-бензилокситриптамина в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендована величина  $1$  мг/л по общесанитарному показателю вредности, класс опасности 3.

*Материал поступил в редакцию 31.01.06.*

\* – см. Токсикологический вестник, 2006, № 1, с. 41-42.

**УДК 574.63:574.64:631.841**

**С.А.Остроумов**

*МГУ, биологический факультет, кафедра гидробиологии*

**ЖИДКОЕ МОЮЩЕЕ СРЕДСТВО  
«КРАСНАЯ ЛИНИЯ»**

Бледно-зеленая жидкость с приятным запахом, с легкой перламутрово-белесой взвесью.

**Динамика изменений оптической плотности OD (700 нм) в сосудах с мидиями *Mytilus galloprovincialis* и водорослями *Monochrysis lutheri***

Время после добавки водорослей, мин	Оптическая плотность при 700 нм		Соотношение (А/В) · 100%
	Сосуд 1 (+ЖМС КЛ), А	Сосуд 2 (без ЖМС КЛ), В	
1	-	0,114	105,3%
2	0,120	-	
4	-	0,066	151,5%
5	0,100	-	
8	-	0,044	168,2%
9	0,074	-	
12	-	0,031	200,0%
13	0,062	-	

Состав: лауретсульфат натрия, хлорид натрия, гликольдистеарат, PEG-4, rapeseedamide, кокамид DEA, кокамидпропилбетаин, глицерин, пантенол, аллантоин, экстракт семян пшеницы (*Triticum vulgare*), токоферилацетат, динатриевая соль ЭДТА, отдушка, лимонная кислота, метилизотиазолинон, метилизотиазолинон, вода.

Препарат используется как моющее средство личной гигиены.

Ранее нами было установлено, что ряд ПАВ и смесевых препаратов ингибировал фильтрацию воды моллюсками, что создает опасность для окружающей среды [2-6].

Цель работы – проверить, может ли препарат жидкого моющего средства «Красная линия» подавлять фильтрационную активность двусторчатых моллюсков (на примере мидий *Mytilus galloprovincialis*) и извлекать из водной среды клетки водорослей. В опытах использовали культуру клеток водорослей *Monochrysis lutheri*, выращенную на среде Голдберга [1].

При концентрации препарата 0,06 мл/л морской воды заметного ингибирующего эффекта на *Mytilus galloprovincialis* не отмечено. Наблюдался кажущийся эффект 10–20%, который трудно считать достоверным.

В следующем опыте, результаты которого приведены в табл., брали более высокую концентрацию препарата 0,5 мл/л.

Использовали выборки моллюсков: сосуд 1 – 10 мидий общим сырым весом 75,8 г; сосуд 2 – 10 мидий общим сырым весом 69,1 г. В сосуд 1 вносили раствор испытуемого вещества. Опыт начинали одновременной добавкой водорослей в оба сосуда. После добавки водорослей объем морской воды составил 300 мл в каждом из двух сосудов. В сосуде 1 после добавки водорослей и в ходе дальнейшей инкубации концентрация препарата составляла 0,5 мл/л. Оптическую плотность (OD) измеряли при 700

нм, длина оптического пути 10 мм. Температура 26°C.

Результаты опыта показали, что при концентрации 0,5 мл/л имело место ингибирование фильтрации воды мидиями *M.galloprovincialis* и изъятия водорослей *Monochrysis lutheri* из воды. Это согласуется с установленным ранее эффектом ингибирования фильтрации воды мидиями при воздействии ПАВ тетрадецилтриметил-аммонийбромида и СМС, шампуня Avon Herbal Care и др. препаратов [2-9].

**Благодарность.** Автор приносит благодарность за помощь в работе Г.Е.Шульману, Г.А.Финенко, З.А.Романовой, А.А.Солдатову и др. сотрудникам Института биологии южных морей Национальной АН Украины.

#### Список литературы

1. Кабанова Ю.Г. // Труды института океанологии, 1968. – Вып. 1. – С. 16-24.
2. Остроумов С.А. Биологические эффекты поверхностно-активных веществ в связи с антропогенными воздействиями на биосферу. – М.: МАКС-Пресс, 2000. – 116 с.
3. Остроумов С.А. // Токсикологический вестник, 2000. – № 3. – С. 34-35.
4. Остроумов С.А. // Токсикологический вестник, 2000. – № 4. – С. 35-37.
5. Остроумов С.А. // Токсикологический вестник, 2001. – № 3. – С. 40-41.
6. Остроумов С.А. // Токсикологический вестник, 2001. – № 5. – С. 29-31.
7. Остроумов С.А. // Водные ресурсы, 2004. – Т. 31. – № 5. – С. 546-555.
8. Остроумов С.А. // Водные ресурсы, 2005. – Т. 32. – № 3. – С. 337-347.
9. Ostroumov S.A. Biological Effects of Surfactants. CRC Press. Taylor & Francis. Boca Raton, London, New York, 2006. – 279 p.

Материал поступил в редакцию 06.02.06.

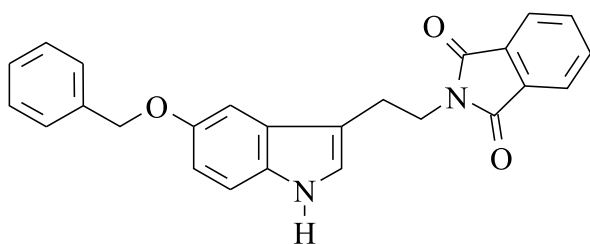
УДК 547.58

М.В. Бидевкина<sup>1</sup>, М.И. Голубева<sup>2</sup>, Н.Г. Иванов<sup>1</sup>,  
Г.И. Рожнов<sup>2</sup>, О.О. Синицина<sup>3</sup>, И.А. Бобринева<sup>2</sup>,  
Э.А. Федорова<sup>2</sup>, Е.А. Тульская<sup>3</sup>, Т.М. Орлова<sup>2</sup>,  
О.В. Липочкина<sup>2</sup>, Л.И. Крымова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ОАО «Всероссийский научный центр по  
безопасности биологически активных веществ»  
<sup>3</sup>ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей  
среды им. А.Н. Сысина РАМН

**3-(2-АМИНОЭТИЛ)-5-(ФЕНИЛМЕТОКСИ)-  
1Н-ИНДОЛ-2-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА  
(5-Бензилокситриптамиин-2-карбоновая кислота)**



№ CAS: 54987-14-3. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. М.м.: 310,32. Кристаллический порошок песочно-кремового или бежевого цвета. T<sub>пл.</sub> 240–242°С. Не растворим в воде, хлороформе, ацетоне, этилацетате, плохо растворим в кипящем этиловом или метиловом спиртах. Содержание основного вещества – 95%. Полупродукт в производстве фармацевтических препаратов, в частности, серотонина адипината.

При исследовании влияния на органолептические свойства воды установлены пороговые концентрации (ПК<sub>орг</sub>) по окраске, мутности и взвешенным веществам, которые составили соответственно 6, 23 и 125 мг/л. ПК<sub>орг</sub> = 6 мг/л, лимитирующий показатель – окраска.

Изучение влияния на процесс самоочищения водоема проводили по биохимическому потреблению кислорода в 5-суточных экспериментах (БПК<sub>5</sub>). При исследовании концентраций 10, 9, 3, 1 и 0,1 мг/л установлено ингибирующее влияние вещества на процессы БПК. В качестве пороговой по общесанитарному признаку вредности принята 3 мг/л.

DL<sub>50</sub> (в/ж, мг/кг): мыши (самки и самцы) > 5000 мг/кг; крысы-самки – > 10000 мг/кг (4-ый класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76, малоопасное вещество). DL<sub>50</sub> (в/б, мг/кг, мыши самки) – 1881,6 (5-ый класс токсичности по классификации К.К.Сидорова, практически нетоксично).

Однократное введение вещества в/ж белым крысам в дозе 500 мг/кг не вызывало изменений массы тела, а также функционального состояния

нервной системы, печени, почек через 2, 5 и 24 ч, а также через 4 и 8 суток после экспозиции.

5-Бензилокситриптамиин-2-карбоновая кислота оказывает слабое раздражающее действие при контакте с кожей, не вызывает реакции раздражения при контакте со слизистыми оболочками глаза, обладает слабой способностью к резорбции через кожные покровы (обнаружено снижение массы тела подопытных мышей после 2-недельного восстановительного периода).

При исследовании кумулятивных свойств вещества вводили в желудок белым крысам в дозе 1000 мг/кг в течение 24 дней. Гибели животных и развития симптомов интоксикации не наблюдали, что свидетельствует о его низкой способности к кумуляции в организме.

Исследование острого ингаляционного воздействия 5-бензилокситриптамиин-2-карбоновой кислоты проводили на неинбредных белых крысах самках массой тела 190–220 г при однократной 4-часовой загрузке при средних концентрациях 8,55±1,42 и 46,75±16,69 мг/м<sup>3</sup>.

Обследование состояния животных проводили через 30 мин после окончания загрузке и на следующие сутки по следующим показателям: ректальная температура, частота дыхания, СПП, влияние на двигательную активность животных в тестах «открытого поля» и поисковую реакцию в тесте «норковый рефлекс».

Состояние периферической крови исследовали у крыс на следующий день после ингаляционного воздействия по следующим показателям: содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов. Кроме того, оценивали лейкоцитарную формулу, цветной показатель и содержание гемоглобина в эритроците.

Биохимические показатели у крыс регистрировали на 2-е сутки после ингаляционного воздействия. При этом изучали показатели, отражающие влияние препарата на функцию печени (в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, холестерина, общего белка, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы) и почек (в сыворотке крови измеряли уровень мочевины, натрия, калия, кальция). Для оценки функции почек, кроме того, определяли величину спонтанного суточного диуреза после водной нагрузки и концентрации электролитов (натрия, калия, кальция), мочевины в моче, а также выведение их.

При обследовании экспериментальных животных через 30 мин после окончания загрузке аэрозолем препарата в концентрации на уровне 46,75 мг/м<sup>3</sup> отмечено снижение ректальной температуры (опыт: 38,60±0,13°С, контроль: 39,11±0,07°С, p < 0,01) и увеличение горизон-



тальной компоненты двигательной активности (опыт:  $19,88 \pm 3,14$  кв./2мин., контроль:  $11,0 \pm 1,8$  кв./2мин.,  $p < 0,05$ ).

Отклонения биохимических показателей у подопытных животных были зарегистрированы, в основном, при воздействии вещества на этом же уровне. Изменились тесты, характеризующие функциональное состояние печени: в сыворотке крови снизился уровень глюкозы (опыт:  $4,16 \pm 0,28$  мМ/л, контроль:  $6,04 \pm 0,19$  мМ/л,  $p < 0,001$ ) и активность сывороточных ферментов: АлАТ (опыт:  $1,20 \pm 0,04$  мМ/ч-л, контроль:  $1,51 \pm 0,09$  мМ/ч-л,  $p < 0,01$ ) и щелочной фосфатазы (опыт:  $6,84 \pm 0,09$  мМ/ч-л, контроль:  $8,65 \pm 0,32$  мМ/ч-л,  $p < 0,001$ ); увеличилось содержание холестерина (опыт:  $2,69 \pm 0,06$  мМ/л, контроль:  $2,16 \pm 0,06$  мМ/л,  $p < 0,001$ ).

Зарегистрировано снижение уровня мочевины в сыворотке крови (опыт:  $5,31 \pm 0,24$  мМ/л, контроль:  $6,21 \pm 0,14$  мМ/л,  $p < 0,01$ ) на фоне его увеличения в моче (опыт:  $414,1 \pm 25,2$  мМ/л, контроль:  $329,0 \pm 18,0$  мМ/л,  $p < 0,02$ ), увеличение в моче концентрации белка (опыт:  $123,9 \pm 13,5$  мг/л, контроль:  $88,0 \pm 4,8$  мг/л,  $p < 0,05$ ) и электролитов: натрия (опыт:  $58,9 \pm 4,7$  мМ/л, контроль:  $45,9 \pm 1,74$  мМ/л,  $p < 0,02$ ), калия (опыт:  $74,1 \pm 2,68$  мМ/л, контроль:  $53,0 \pm 1,18$  мМ/л,  $p < 0,001$ ) и кальция (опыт:  $1,13 \pm 0,06$  мМ/л, контроль:  $0,91 \pm 0,04$  мМ/л,  $p < 0,02$ ).

Отмечено увеличение содержания гистамина в ткани легких (опыт:  $7,43 \pm 0,10$  нМ/г, контроль:  $6,35 \pm 0,08$  нМ/г,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, ингаляционное воздействие аэрозоля 5-бензилокситриптамин-2-карбоновой кислоты в концентрации  $46,75$  мг/м<sup>3</sup> оказывало влияние на функциональное состояние печени и почек, терморегуляцию, двигательную ак-

тивность белых крыс, уровень гистамина в ткани легких. Эта концентрация оценена как действующая, меньшая концентрация ( $8,55$  мг/м<sup>3</sup>) – как подпороговая по отклонению гистамина в ткани легких (опыт:  $6,97 \pm 0,05$  нМ/г, контроль:  $6,35 \pm 0,08$  нМ/г,  $p < 0,001$ ).  $Lim_{ac}$  установлен на уровне  $20$  мг/м<sup>3</sup>.

Для воздуха рабочей зоны утвержден ОБУВ 3-(2-аминоэтил)-5-(фенилметокси)1Н-индол-2-карбоновой кислоты (5-бензилокситриптамин-2-карбоновой кислоты)  $1$  мг/м<sup>3</sup>, аэрозоль (доп. № 1 к ГН 2.2.5.1314-03).

Метод определения в воздухе – спектрофотометрический при длине волны  $300$  нм, нижний предел измерения  $0,5$  мг/м<sup>3</sup>.

Для атмосферного воздуха населенных мест утвержден ОБУВ  $0,01$  мг/м<sup>3</sup> (доп. № 1 к ГН 2.1.6.1339-03).

Обоснование величины ОДУ в воде водоемов проводили на основании установленных пороговых величин по органолептическому и общесанитарному признакам вредности, а также по аналогии с ранее нормированным «гидразоном»\*, сходным с 5-бензилокситриптамин-2-карбоновой кислотой по химической структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию.

В качестве ОДУ 5-бензилокситриптамин-2-карбоновой кислоты в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендована величина  $3$  мг/л по общесанитарному показателю вредности, класс опасности 3.

*Материал поступил в редакцию 31.01.06.*

\* – см. Токсикологический вестник, 2006, № 1, с. 41-42.

## НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Акопов В.И. Судебная медицина: **Практ. пособие для юристов и врачей.** – 4-е изд., перераб., доп. М.: Дашков и Ко, 2006. – 448 с. 1500 экз.

Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. **Современные лекарственные средства: Клинико-фармаколог. справочник практ. врача.** – 3-е изд., перераб., доп. М., СПб.: изд. Дом «Нева», 2006. – 896 с. 3000 экз.

Зориков П.С. **Ядовитые растения леса: Учеб. пособие для вузов.** Владивосток: Дальнаука, 2005. – 120 с. 300 экз.

**Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Сборник методических указаний.** М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 91 с.

**Измерение концентраций вредных веществ в воз-**

**духе рабочей зоны: Методические указания.** М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 176 с. – Вып. 41.

Кулаев И.С., Вагабов В.М., Кулаковская Т.В. **Высокомолекулярные неорганические полифосфаты: биохимия, клеточная биология, биотехнология.** М.: Науч. мир, 2005. – 216 с.

**Научная библиография.** С.А.Остроумов / Сост. А.В.Викторова, Дж. Робертсон. М.: МАКС-Пресс, 2005. – 88 с. (Серия «Наука. Образование. Инновации». Т. 2). 100 экз.

**Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Гигиенические нормативы.** М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 12 с. 3000 экз.

Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 27 с. – Вып. 2. – Ч. 9. 500 экз.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Гигиенические нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 11 с. 3000 экз.

Российская энциклопедия по медицине труда / Гл. ред. Н.Ф.Измеров. М.: Медицина, 2005. – 656 с. 3000 экз.

Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии: Учеб. пособие для вузов / Под ред. Д.А.Харкевича. – 4-е изд., испр., доп. М.: МИА, 2005. – 452 с. 5000 экз.

Санитарный надзор за безопасным применением пестицидов и минеральных удобрений: Учеб. пособие / Под ред. В.А.Тутельяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 271 с. 500 экз.

Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Юргель Н.В. Справочник синонимов лекарственных средств. М.: ФАРМЕДИНФО, 2005. – 496 с. 50000 экз.

Управление качеством атмосферного воздуха на основе факторов здоровья в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии. Отчет о консультативном совещании ВОЗ, Москва, Российская Федерация, 30-31 мая 2005 г. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2005.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Technical Report № 97: Alternative Testing Approaches in Environmental Safety Assessment. Brussels, Belgium, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Technical Report № 98: Risk Assessment of PBT Chemicals. Brussels, Belgium, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Workshop Report WR №6: Workshop on Chemical Pollution, Respiratory Allergy and Asthma. Brussels, Belgium, 2006.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC № 48a: Corrigenda to JACC 48: Hexafluoropropylene (CAS № 116-15-4). Brussels, Belgium, 2005.

С аннотациями документов Европейского центра по экотоксикологии и токсикологии химических веществ можно ознакомиться на английском языке на веб-странице [www.ecetoc.org](http://www.ecetoc.org).

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Concise international chemical assessment document (CICAD) № 67: 2-Butoxyethanol. WHO, Geneva, 2006.

WHO Library Cataloguing in Publication Data. Concise international chemical assessment document (CICAD) № 68: Tetrachloroethene. WHO, Geneva, 2006.

С документами, содержащими краткие международные оценки химических веществ (CICAD), можно ознакомиться на английском языке на веб-странице: <http://www.inchem.org>.

WHO Workshop on Mechanisms of Fibre Carcinogenesis and Assessment of Crysofile Asbestos Substitutes. WHO/IPCS, Geneva, 2006. См. веб-страницу: [www.who.int/ipcs/en](http://www.who.int/ipcs/en).

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

## ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в мае-июне 2006 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
1	(1-Пропанил-3-илиден)трифенол C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	29036-21-3	1,1,3-Три(гидроксифенил)пропан, 1,1,3-три(оксифенил)пропан, трифенол, «Полифенол»	ВТ 001757	16.05.2006
2	[N-(3-Метоксипропан-1,3-дил)-2,3-дикарбоксимид]-1,4-диаминоантрацен-9,10-дион C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>		Краситель органический дисперсный бирюзовый полиэфирный	ВТ 001769	30.05.2006
3	3-N-[[3-Метил-4-(2-цианпроп-2-еннитрил)фенил]-[N-этил]]-N-[N'-фенилпропанамид] C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		Краситель органический дисперсный желтый 6 «3» полиэфирный	ВТ 001776	05.06.2006

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
4	Алкил $C_{8-20}$ -диметиламин оксид $C_{10-22}H_{23-47}NO$		N-Окись алкил $C_{8-20}$ -диметиламина, N,N-диметилалкил $C_{8-20}$ -амин N-оксид; входит в состав GENAMINOX CSL и средства дезинфицирующего жидкого «Доместос»	ВТ 001783	20.06.2006
5	Додекановая кислота $C_{12}H_{24}O_2$	143-07-7	n-Додекановая кислота, 1-ундекан-карбоновая кислота, лауриновая кислота, Prifrag 2920; входит в состав средства дезинфицирующего жидкого «Доместос»	ВТ 001784	20.06.2006
6	Натрий периодат $Na_2O_8$	7790-28-5	Натриевая соль иодной кислоты, натрий метапериодат; входит в состав средства дезинфицирующего жидкого «Доместос»	АТ 001785	20.06.2006
7	Полимер 4,4'-(1-метилэтилиден)-бисфенола, метилоксирана и тетрадихлорфенилгексафурфурокситетрасилана $[(C_{15}H_{16}O_2)_k(C_3H_6O)_m \cdot (C_{54}H_{42}Cl_8O_{15}Si_4)_n]_x$		Смола Т-III	ВТ 001788	23.06.2006
8	1-[[N-(Диалкил(тример пропилен)а)-2-гидроксибензолатан]]-1-(2-этиламин)]-2-(алкил кислот таллового масла)-4,5-дигидро-1H-имидазол		Продукт взаимодействия алкил кислот таллового масла с аминоэтилимидазолином, параформом и ди(тример пропилен)фенолом; входит в состав ингибитора коррозии ТАЛ-М	ВТ 002462	16.05.2006
9	6,6'-[Азобис(2-сульфо-4,1-фенилен)-2,1-этендиил]-3,3'-азооксибис(бензолсульфоновой кислоты) тетранатриевая соль $C_{28}H_{16}N_4Na_4O_{13}S_4$	1325-37-7	Краситель органический прямой желтый К 200%, Direct yellow K, С.1.40000	ВТ 002463	20.05.2006
10	2,2'-[Азобис[(2-сульфо-4,1-фенилен)-2,1-этендиил(5-сульфо-4,1-фенилен)]]бис(2Н-нафто[2,1-d]триазол-5-сульфоновой кислоты) гексанатриевая соль $C_{48}H_{26}N_8Na_6O_{18}S_6$		Краситель органический прямой желтый СВ 3К, Direct yellow 106	ВТ 002464	20.05.2006
11	[μ-[3-[[4'-[(6-Амино-4-гидрокси-2-сульфо-3-нафталенил)азо]-3,3'-дигидрокси[1,1'-бифенил]-4-ил]азо]-3-гидроксиафталин-2,7-дисульфонато(-7)]]диаминодикупрат(-3) тринатриевая соль $C_{32}H_{22}Cu_2N_7Na_3O_{13}S_3$		Краситель органический прямой синий СВ 2КМ 300%	ВТ 002465	20.05.2006
12	Трибутилфосфит $C_{12}H_{27}O_3P$	102-85-2	Трибутиловый эфир фосфористой кислоты, 1,1',1''-фосфинидинтрибутан-1-ол, три-н-бутилфосфит, фосфора трибутоксид, Миакрон-100	ВТ 002468	10.06.2006
13	Дибутилтрихлорметилфосфонат $C_9H_{18}Cl_3O_3P$	5887-93-4	Дибутиловый эфир трихлорметилфосфоновой кислоты, Миакрон-1000	ВТ 002469	10.06.2006
14	Свинец висмут олово $PbBiSn$		Сплав свинец висмут олово, Сплав Розе	АТ 002471	25.06.2006
15	Литий силикат фосфат (3,6:0,6:0,4) $Li_{3,6}O_4P_{0,4}Si_{0,6}$		Литий кремний фосфор оксид (3,6:0,6:0,4), литий ортосиликат ортофосфат (3,6:0,6:0,4)	АТ 002472	25.06.2006

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ  
(печатается с продолжением, сообщение № 69\*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	5-Амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона натриевая соль $C_8H_6N_3NaO_2$	20666-12-0	Гидразид 3-аминофталевой кислоты натриевая соль, 3-аминофталгидразида натриевая соль, 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль, Амазид, Амазит, Лазарин, люминола натриевая соль; входят в состав Галавита	77.99.26.008.У. 001488.02.06 ВТ 002796	13.02.06	временно до 06.02.09
2	Бис[тетракис(гидроксиметил)фосфоний]сульфат $C_8H_{24}O_{12}P_2S$	55566-30-8	Октакис(гидроксиметил)фосфонийсульфат, тетракис(гидроксиметил)фосфонийсульфат (2:1); продукт TOLCIDE PS75 (водный раствор вещества)	77.99.27.008.У. 002364.03.06 ВТ 002806	17.03.06	временно до 01.03.09
3	4,8-Диамино-1,5-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион $C_{21}H_{16}N_2O_5$	4702-64-1	1,5-Диамино-4,8-дигидрокси-3-(п-метоксифенил)антрахинон, краситель органический дисперсный синий 3 полиэфирный, Disperse Blue 73, С.И. 63265	77.99.27.008.У. 001938.03.06 ВТ 002804	06.03.06	временно до 26.02.09
4	N, N - Д и м е т и л - N - п р о п - 2 - е н и л - проп-2-ен-1-аминийхлорид $C_8H_{16}ClN$	7398-69-8	Диаллилдиметиламинийхлорид, диаллилдиметиламмоний хлорид	77.99.27.008.У. 002684.03.06 ВТ 002797	28.03.06	временно до 07.02.09
5	Полимер проп-2-еновой кислоты с этенсульфонатом натрия и этелиденди-фосфонатом тетранатрия $[(C_3H_4O_2)_1(C_2H_3NaO_3S)_m \cdot (C_2H_2Na_4O_6P_2)_n]_x$	397256-50-7	Сополимер акриловой кислоты с винилсульфонатом натрия и винилиденди(фосфонатом)тетранатрия, продукт AQUARITE ESL (водный раствор вещества)	77.99.27.008.У. 002365.03.06 ВТ 002807	17.03.06	временно до 02.03.09
6	Продукт утилизации нефтешламов		Продукт утилизации нефтешламов (ПУН)	77.99.27.008.У. 001491.02.06 ВТ 002798	20.02.06	постоянно

\* Начало в № 4 за 1994 г.