



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Ревич Б.А., Сергеев О.В., Хаузер Р. Диоксины, фураны и ПХБ в крови подростков Чапаевска – первые результаты проспективного эпидемиологического исследования	2
Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р. Явления лейкергии в патогенезе гемодинамических расстройств при профинтоксикации	8
Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Слышкина Т.В., Рыжов В.В. Экспериментальное испытание комплекса биопротекторов от токсических эффектов формальдегида	13
Ерошкин М.Ю., Соловский М.В., Еропкина Е.М., Шульцева Е.Л. Сравнительное исследование цитотоксического действия полимерных производных антибиотиков-аминогликозидов	18
Малочкина Е.И., Зотова Т.А., Торубаров А.И., Жаков В.А., Сокальский М.А., Шелученко В.В., Петрунин В.А. Химико-аналитические исследования и токсикологическая оценка продуктов деструкции фосфорорганических отравляющих веществ, вымываемых из битумно-солевых масс	22
Бондаренко Л.Б., Сапрыкина Н.А., Коваленко В.Н. Эффект различных доз пиразинамида на пул свободных аминокислот почек	27
Ливанов Г.А., Нечипоренко С.П., Лодягин А.Н., Колбасов С.Е. Применение аэрозольной лекарственной формы препарата на основе перфторуглеродов при экспериментальных хронических неспецифических заболеваниях легких	31
Голованова И.Л., Изюмов Ю.Г., Чеботарева Ю.В., Таликина М.Г. Отдаленные последствия раздельного и сочетанного влияния хлорофоса и переменного электромагнитного поля в период эмбриогенеза на эффективность гидролиза углеводов у сеголетков плотвы	34
Сидоров К.К. Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH): вчера и сегодня	38
Юбилейные даты	
<i>Борис Александрович Кацнельсон</i> (к 80-летию со дня рождения)	42
<i>Георги Александрович Софронов</i> (к 70-летию со дня рождения)	43
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ	44
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам	48
Поздравляем	48
Новые гигиенические нормативы	49
Информация	51
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 71)	54

Revich B.A., Sergeyev O.V., Hauser R. Dioxins furans and PCB in blood of teenagers in the town of Chapayevsk – first outcome of a perspective epidemiological study	2
Mogilenkova L.A., Rembovskiy V.R. Leukergia in pathogenesis of hemodynamic disorders at occupational intoxication	8
Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Degtyaryova T.D., Slyshkina T.V., Ryzhov V.V. Experimental testing of a complex of bioprotectors against toxic effects of formaldehyde	13
Yeropkin M.Yu., Solovskiy M.V., Yeropkina Ye.M., Shultseva Ye.L. Comparative study of the cytotoxic action of antibiotics polymeric derivatives – aminoglycosides	18
Malochkina Ye.I., Zotova T.A., Torubarov A.I., Zhakov V.A., Sokalskiy M.A., Sheluchenko V.V., Petrunin V.A. Chemical and analytical study and toxicological evaluation of products washed out from bitumen and salt masses resulting from destruction of organophosphorus toxic agents	22
Bondarenko L.B., Saprykina N.A., Kovalenko V.N. Effects produced by different doses of pirazinamide on the kidney pool of free amino acids	27
Livanov G.A., Nechiporenko S.P., Lodyagin A.N., Kolbasov S.Ye. Perfluorocarbon-based medicinal aerosol used at experimental chronic non-specific lung diseases	31
Golovanova I.L., Izyumov Yu.G., Chebotaryova Yu.V., Talikina M.G. Delayed effects of separate and joined impact of trichlorofon and alternating electromagnetic field on effectiveness of hydrocarbon hydrolysis during embryogenesis in <i>Rutilus rutilus</i> (L.)	34
Sidorov K.K. American conference of governmental industrial hygienists (ACGIH). Yesterday and today	38
Anniversaries	
<i>Boris Katsnelson</i> (his 80th anniversary)	
<i>Genrih Sofronov</i> (his 70th anniversary)	
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES	
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances	44
New publications on toxicology and related disciplines	48
Our congratulations	48
New hygienic specifications	49
Information	51
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 71)	54

УДК 616.153.7-074

Б.А.Ревич, О.В.Сергеев, Р.Хаузер

ДИОКСИНЫ, ФУРАНЫ И ПХБ В КРОВИ ПОДРОСТКОВ ЧАПАЕВСКА – ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного
прогнозирования РАН, Москва*

Самарский государственный медицинский университет

Центральная городская больница, Чапаевск

Гарвардская школа общественного здоровья, Бостон, США

Представлены первые результаты проспективного эпидемиологического изучения воздействия загрязненной диоксинами окружающей среды г. Чапаевска на их уровень в крови 30 подростков. Медианные значения и 25-я и 75-я процентиля ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ составили соответственно 95,8 пг/г липидов (40,9, 144), 33,9 пг/г липидов (20,4, 61,8) и 120 пг/г липидов (77,6, 157) соответственно. В пересчете на коэффициенты токсичности по ТХДД эти концентрации составляют соответственно по ПХДД, ПХДФ и копланарным ПХБ – 0,29 (0,1, 9,14), 7,98 (5,27, 12,3) и 7,39 (4,51, 11,9). У большинства детей ТХДД не обнаружен. У двух мальчиков отмечены высокие уровни этого вещества (17,9 и 21,7 пг/г липидов). Суммарное содержание диоксиноподобных соединений в сыворотке крови подростков находится в прямой зависимости от увеличения их возраста, потребления рыбы, местных мясопродуктов и в обратной зависимости от срока беременности их матерей.

Ключевые слова: диоксины, фураны, полихлорированные бифенилы, кровь, подростки.

Введение. Изучение воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье населения в Чапаевске началось в 1994 г. по инициативе руководства этого города. Источником загрязнения окружающей среды диоксинами, гексахлорциклогексаном (ГХЦГ) и гексахлорбензолом (ГХБ) является химический завод, производивший с 1967 по 1987 гг. хлорорганические пестициды, а позднее начавший было производство жидкого хлора, синтетической соляной кислоты, гипохлорида натрия, ряда других химических продуктов, образующихся в процессе гидролиза хлора. Эти технологические процессы явились источниками поступления в окружающую среду диоксинов, ГХЦГ и ГХБ. В 1994 г. по оценкам специалистов НПО «Тайфун» содержание диоксинов в атмосферном воздухе на расстоянии до 3–4 км от границы завода могло превышать ПДК в 2 и более раз по 7–10 дней в году [6]. В почве их содержание составило вблизи завода 141 нг ТЭФ (ТЕQ)/кг*, уменьшаясь до 37 на расстоя-

нии 2–7 км и 4 нг ТЭФ/кг на расстоянии 7–10 км. Эти значения значительно выше принятых в большинстве стран нормативов. Помимо диоксинов, почва города загрязнена также хлорорганическими пестицидами. Так, содержание метаболитов ДДТ превышает ПДК в 1,4–13,4 раза, и хотя в настоящее время содержание ГХЦГ ниже ПДК, учитывая довольно короткий период их жизни, можно предположить, что во время его производства содержание ГХЦГ в почвах было значительно выше [6].

Для Чапаевска, как и для многих других небольших городов России, характерно использование местных продуктов питания (овощей, фруктов, яиц, молока, мяса, птицы). Популярна и рыбная ловля в открытых водоемах недалеко от химического производства. Поэтому была проведена работа по определению диоксинов и ПХБ в коровьем молоке, овощах (1998 г.), и в куриных яйцах (2005 г.). Диоксины обнаружены во всех изученных образцах коровьего молока (при этом концентрация 2,3,7,8-ТХДД составляла 17,32 пг/ТЭ/г жира, 1,2,3,7,8-ПхХДД – 61 пг/ТЭ/г жира), причем в большинстве случаев выявлялись 1,2,3,4,7,8- и 1,2,3,7,8,9-ГкХДД, 1,2,3,4,6,7,8-ГпХДД и гексахлорированные фураны; уровень их содержания в молоке превышал допустимый уровень (5,2 пг/ТЭ/г жира). В овощах и фруктах обнаружено 0,002–10,6 пг/кг полихлорированных диоксинов и фуранов (в ди-

* Для оценки токсичности диоксинов, фуранов и ряда полихлорированных бифенилов (ПХБ) используют токсичный эквивалентный фактор ТЭФ (TEF-Toxic equivalency factors), определяемый по отношению к 2,3,7,8-ТХДД, как наиболее токсичного вещества, и установленный ВОЗ в 1998 г. Сумма значений ТЭФ по группе веществ обозначается как общий токсический эквивалент -ТЭ (TEQ – Toxic Equivalents WHO98) [2, 20].

оксиновом эквиваленте). Наиболее загрязнена капуста (10,6 пг/г), томаты и морковь, выращенные на приусадебных участках в черте города (0,48 и 2,0 пг/г, соответственно) [6]. В 2005 г. было проведено определение диоксиноподобных и индикаторных ПХБ, ГХЦГ, ГХБ, изомеров ДДТ и ДДЕ в 11 образцах куриных яиц из домашних хозяйств и 4 образцах яиц, привезенных в Чапаевск из других регионов. Содержание практически всех СОЗ в куриных яйцах из местных хозяйств было значительно выше (по большинству ПХБ в 24–42 раза), чем в яйцах из других регионов России. Профиль конгенов ПХБ типичен для техногенного загрязнения и состоит из двух основных составляющих – Совола-Совтола и трихлорбифенила. Велико и содержание конгенера 180, наличие которого возможно связано с высоким загрязнением куриных яиц высокохлорированными смесями ПХБ и ГХБ [5].

В качестве маркеров воздействия диоксинов и ПХБ на здоровье человека используется уровень их содержания в грудном молоке и крови. В ряде стран именно эти показатели отражают эффективность природоохранных мероприятий по снижению загрязнения окружающей среды этими веществами. В Чапаевске содержание диоксинов в грудном молоке (42,26 пг ТЭ /г липидов [3]) было значительно выше, чем в других городах России и некоторых странах мира.

Исследование содержания диоксинов в крови, начатое в 1997 г., выявило наиболее высокие уровни у работниц завода (чем ближе к заводу, тем выше уровень) [3]. Второе исследование 24 образцов, выполненное в 1998 г., подтвердило высокий уровень содержания диоксинов – 61,2 ТЭ пг/г липидов [6]. Сравнение полученных результатов с данными других исследований показало, что для Чапаевска характерно более высокое содержание диоксинов в крови взрослого населения, чем для других областей России и большинства зарубежных стран.

Учитывая особую восприимчивость детей к воздействию загрязняющих веществ, в том числе хлорорганических соединений, и практическое отсутствие таких эпидемиологических работ в России, с 1998 г. начат совместный российско-американский проект по оценке влияния диоксинов на физическое и половое развитие мальчиков Чапаевска. В рамках этого проспективного эпидемиологического исследования планируется на протяжении ряда лет проводить ежегодные обследования когорты мальчиков препубертатного и пубертатного возрастов с определением антропометрических показателей и оценкой полового развития. Пилотные результаты этого исследования (на первом

этапе было обследовано 2580 мальчиков 10–16 лет) выявили определенные задержки полового развития мальчиков Чапаевска. Так, возраст наступления второй стадии пубархе (развития лобкового волосяного покрова) в Чапаевске составил 12,7 года. У мальчиков США, по данным национального исследования оценки здоровья детей, вторая стадия пубархе наступает раньше, в 12 лет [10], а у мальчиков Восточной Германии – в 11,5 лет [22]. Достижение полной половой зрелости у мальчиков Чапаевска также наступает позже, чем у мальчиков других регионов [13,18]. Мальчики Чапаевска на 1,15 см выше ($p = 0,01$) по сравнению с детьми из других городов и сельских районов, но у них меньше масса тела на 1,28 кг [1, 12].

Целью данной работы было изучение содержания диоксинов, фуранов и ПХБ в крови подростков Чапаевска и факторов, определяющих эти уровни.

Методы исследования. Исследование проводили с соблюдением правил биоэтики. Перед отбором крови родители подростков дали письменное согласие на проводимое обследование, включая отбор образцов крови и интервьюирование. В течение первой фазы исследования (март-май 1999 г.) проводили обследование мальчиков в возрасте 10–16 лет, включающее в себя оценку полового созревания по Таннеру и выявление случаев крипторхизма, гипоспадии и задержки полового развития. Из 3041 учащихся общеобразовательных школ Чапаевска, родившихся в период с 1 октября 1982 по 1 октября 1988 гг., было осмотрено 2580 подростков (84,8%).

Задержку полового развития диагностировали в случае, если наблюдался один из ниже перечисленных критериев: отсутствие второй стадии пубархе в возрасте 14 лет, третьей стадии – в 15 лет или четвертой стадии – в 16 лет; объём яичек, определяемый при помощи орхидометра Праттера, меньше 4 мл в возрасте старше 13,5 лет, меньше 8 мл в возрасте старше 14,5 лет, меньше 10 мл – старше 15,5 лет или меньше 12 мл – старше 16,5 лет; размеры полового члена соответствовали меньше первой перцентили в возрастной группе до 13,5 лет или меньше третьей в возрастной группе после 13,5 лет [16].

На втором этапе исследования в 1999–2000 г. были выделены 112 подростков 14–16 лет, имеющих указанные нарушения полового развития, и к ним подобрана рандомизированная по возрасту группа «контроля» из 134 подростков. У них взят 221 образец сыворотки крови (89%) для последующего анализа на диоксины, фураны и ПХБ. Одновременно проводили опрос матерей о наличии профессиональной вредности,

образу жизни, диете и социально-экономическом статусе. Вопросы о питании использовались для оценки потребления продуктов питания местного происхождения, как в момент заполнения опросника, так и в течение всей жизни. Расстояние от места жительства мальчиков до завода «Химпром» во время исследования и во время беременности матери отмечалось в анкетах со слов матерей, а расстояние до химического завода на момент проведения исследования оценивалось при помощи карты адресов ГИС ArcView

3.0.

В настоящей статье представлены результаты первых 30 проанализированных образцов, из них 15 взяты у подростков, имевших крипторхизм или гипоспадию, 15 – у мальчиков контрольной группы. Средний возраст обследованных подростков – 16,1 лет (sd = 0,81). Образцы сыворотки после отбора крови и до отправки в США хранились в морозильниках при температуре -35°C. Химический анализ выполняли в лаборатории Центра по контролю за заболеваниями-

Таблица

Содержание диоксинов, фуранов и ПХБ в крови подростков Чапаевска

Конгенер	пг/г липидов, проценти			ТЭФ _{воз}	ТЭ _{воз} , пг/г липидов, проценти		
	25%	медиана	75%		25%	медиана	75%
Диоксины							
2,3,7,8-TCDD	0,00	0,00	0,00	1,000	0,00	0,00	0,00
1,2,3,7,8-PeCDD	0,00	0,00	8,30	1,000	0,00	0,00	8,30
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,100	0,100	0,00	0,100	0,00	0,00	0,00
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,100	0,100	0,00	0,100	0,00	0,00	0,00
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	9,40	14,9	25,1	0,010	0,09	0,15	0,25
1,2,3,4,6,7,9-HpCDD	0,00	0,020	1,70	0,0000	0,00	0,00	0,00
OCDD	32,9	75,0	100	0,0001	0,00	0,01	0,01
Фураны							
2,3,7,8-TCDF	0,00	0,00	0,00	0,1000	0,00	0,00	0,00
1,2,3,7,8-PeCDF	0,00	0,00	0,00	0,050	0,00	0,00	0,00
2,3,4,7,8-PeCDF	7,40	12,6	17,4	0,500	4,25	6,30	8,75
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5,50	9,15	20,1	0,100	0,55	0,92	2,01
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,00	5,70	8,70	0,100	0,00	0,57	0,87
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,00	0,00	0,00	0,100	0,00	0,00	0,00
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,00	0,00	1,80	0,100	0,00	0,00	0,18
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3,00	5,30	10,5	0,010	0,03	0,05	0,11
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,00	0,00	0,00	0,010	0,00	0,00	0,00
Копланарные ПХБ							
3,4,4',5-TCB 81	0,00	0,00	1,60	0,0001	0,00	0,00	0,00
3,3',4,4',5-PeCB 126	43,3	68,4	116	0,1000	4,33	6,84	11,6
3,3',4,4',5,5'-HxCB 169	27,3	44,2	54,3	0,0100	0,27	0,44	0,54
Моно-орто ПХБ, нг/г липидов							
2,3,3',4,4'-PeCB (105)	5,6	7,1	11,8	0,0001	0,56	0,71	1,18
2,3',4,4',5-PeCB (118)	20,7	28,0	51,6	0,0001	2,07	2,80	5,16
2,3,3',4,4',5-HxCB (156)	7,5	9,1	15,9	0,0005	3,75	4,55	7,95
2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	2,3	2,6	4,3	0,0005	1,15	1,30	2,15
2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	1,6	2,0	3,7	0,00001	0,02	0,03	0,04
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (189)	0,4	0,6	0,8	0,0001	0,04	0,06	0,08
<i>Всего, диоксины</i>	40,9	95,8	144		0,10	0,29	9,14
<i>Всего, фураны</i>	20,4	33,9	61,8		5,27	7,98	12,3
<i>Всего, копланарные ПХБ</i>	77,6	120	157		4,51	7,39	11,9
<i>Всего, диоксины, фураны и копланарные ПХБ</i>	154	273	397		12,1	17,1	38,1
<i>Всего, моно-орто ПХБ</i>	39,2	47,7	78,4		7,16	8,80	15,5
<i>Общий ТЭ</i>						30,9	46,8

ми США. Анализировали полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД), полихлорированные дибензофураны (ПХДФ), неортозамещённые (копланарные) полихлорированные бифенилы (ко-ПХБ), моно-ортозамещённые ПХБ и другие ПХБ (недиоксиноподобные). Образцы сыворотки были обогащены смесью маркированных $^{13}\text{C}_{12}$ ПХДД/ПХДФ и копланарных ПХБ в качестве внутренних стандартов, а отделение анализируемых веществ от сыворотки выполнялось при помощи C_{18} твердофазной экстракции с последующей многоколонной автоматической очисткой и процедурой обогащения. Анализируемые вещества сепарировали на капиллярной колонке DB-5 MS и измеряли путем массовой спектрометрии (HRGC-ID/HRMS) с контролем заданных ионов с высоким разрешением. Измерения производили путем массовой спектрометрии методом изотопного разведения с применением калибровочных стандартов, содержащих маркированные ^{13}C и немаркированные анализируемые вещества. Для отдельных ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ, не имеющих своего маркированного стандарта, использовали маркированные конгенеры с той же степенью замещения и такой же продолжительностью отстаивания. Моно-ортозамещённые и недоксиноподобные ПХБ выделяли из аликвотного (1 грамм) образца с помощью C_{18} твердофазной экстракции. Общее содержание липидов определяли для каждого образца сыво-

ротки энзиматическим методом «суммации», основанным на отдельных измерениях по четырем группам липидов (свободный или неэтерифицированный холестерин, эфиры холестерина, триглицериды и фосфолипиды). Концентрации ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ, в пересчёте на липиды, указаны в пикограммах анализируемого вещества на грамм липидов (пг/г липидов). Концентрации моно-ортозамещённых и недоксиноподобных ПХБ указаны в нанограммах анализируемого вещества на грамм липидов (нг/г липидов).

Результаты и обсуждение. У матерей обследованных детей средняя (SD) продолжительность беременности (гестационный возраст) составил 39,2 (2,4) недели, средняя масса тела новорожденных — 3433 (439) г, а средняя продолжительность грудного вскармливания — 36,9 (25,2) недель. Большинство матерей этих мальчиков во время беременности жили вблизи химического производства (менее чем в 2 км), у трех мальчиков отцы работали на «Химпроме» в течение года до рождения ребенка, матери двоих мальчиков во время беременности употребляли алкоголь, а одна из них курила.

Содержание ПХДД, ПХДФ и ПХБ (медианные и процентильные распределения сывороточных концентраций), а также ТЭ в пересчёте на г липидов для 7 конгенов ПХДД, 9 конгенов ПХДФ, 3 копланарных ПХБ и 6 моно-орто-

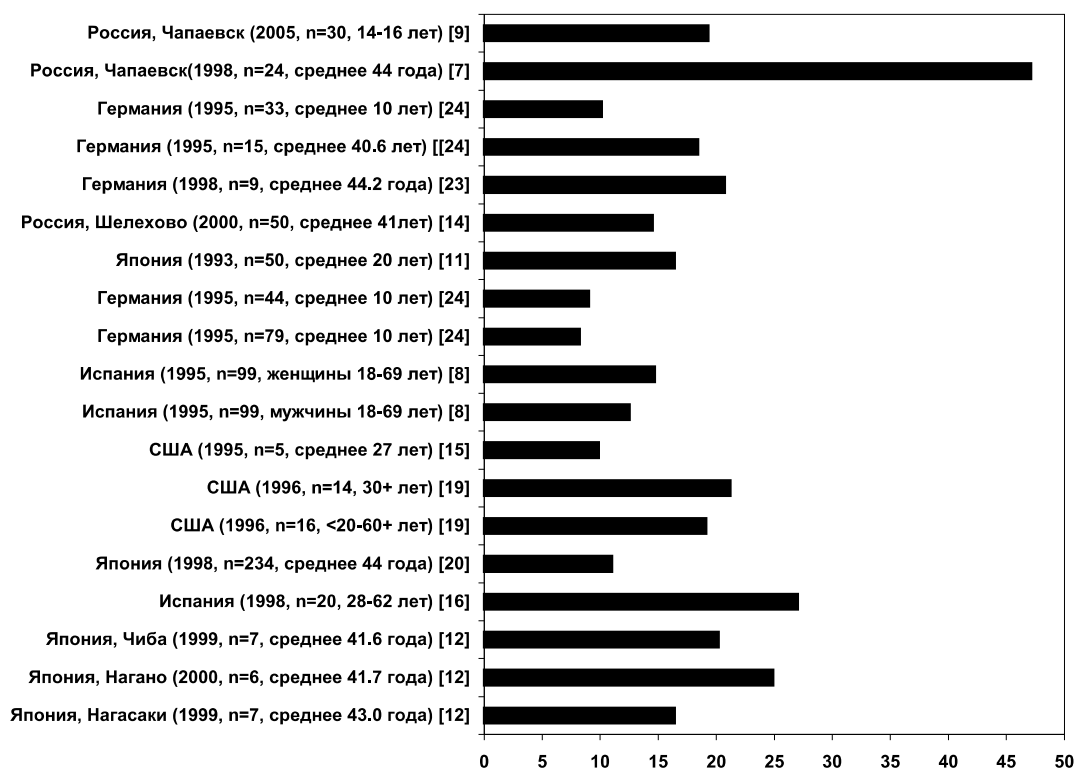


Рис. Среднее содержание диоксинов и фуранов (в ТЭ) в крови детей Чапаевска по сравнению с другими регионами мира

замещённых ПХБ представлены в таблице.

Медианные (25-я, 75-я процентиля) концентрации ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ составили 95,8 пг/г липидов (40,9, 144), 33,9 пг/г липидов (20,4, 61,8) и 120 пг/г липидов (77,6, 157) соответственно. Медианная (25-я, 75-я процентиля) концентрация моноорто-ПХБ составила 47,7 нг/г липидов (39,2, 78,4); как и ожидалось, это на два порядка больше, чем для других веществ. Медианные значения ТЭ (25-я, 75-я процентиля) для ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ составили 0,29 (0,1, 9,14), 7,98 (5,27, 12,3) и 7,39 (4,51, 11,9) соответственно. Для всех моно-ортозамещённых – ПХБ медианное значение составило (25-я, 75-я процентиля) ТЭ – 8,80 (7,16, 15,5). Медианное значение (25-я, 75-я процентиля) общего ТЭ для диоксинов, фуранов и всех диоксиноподобных ПХБ составило 30,9 (18,4, 46,8).

Для возможности сравнения средних концентраций исследованных веществ в крови подростков с данными в других исследованиях приведём их значения. Для ПХД, ПХДФ и копланарных ПХБ они составили 104 пг/г липидов (SD – 78), 63,8 пг/г липидов (89,9) и 123 пг/г липидов (53,1) соответственно, а ТЭ этих соединений составил 5,32, 13,9 и 8,35 пг/ТЭ/г липидов. Доли ПХДД, ПХДФ и копланарных ПХБ, рассчитанные как средний процент общих сывороточных концентраций диоксинов, составили 34,3% (от 8,4 до 80,1%), 18,0% (от 4,4 до 57,5%) и 47,7% (от 15,5 до 73,9%) соответственно. Сравнительно высокие концентрации моно-ортозамещённых – ПХБ составляют значительную долю в общей токсичности, поэтому также включены в общие ТЭ. Доли ПХДД, ПХДФ, копланарные ПХБ и моно-ортозамещённых ПХБ, рассчитанные как средний процент общих ТЭ – 11,9% (от 0,14 до 59,0%), 30,4% (от 3,9 до 71,3%), 25% (от 8,1 до 43,0%) и 32,8% (от 0 до 60,1%) соответственно.

Среднее значение суммы не вошедших в таблицу проанализированных ПХБ составило 168 нг/г липидов: ПХБ-28 (11,0нг/г липидов), ПХБ-74 (14,8), ПХБ-99(34,1), ПХБ –138 (39,4), ПХБ-153 (64,5) и ПХБ-180 (22,8). Только в двух из 30 образцов концентрации ПХДД, самого токсичного из диоксинов, были обнаружены в концентрациях 17,9 и 21,7 пг/г липидов.

Различий в суммарном содержании ПХДД, ПХДФ и ПХБ между группой мальчиков с крипторхизмом или гипоспадией и контрольной группой не обнаружено, что, возможно, связано с малым количеством проанализированных образцов.

Данные анкетирования матерей и результаты обследования подростков были сопоставлены с концентрациями диоксинов в их крови, что позволило определить основные факторы

влияния. Один из таких факторов – значительная доля местных продуктов питания: 86% детей употребляли мясопродукты, 52% – мясо кур, 83% – рыбу, 93% – молочные продукты или яйца и 97% – фрукты и/или овощи. Ранее в этом городе было доказано, что использование местных продуктов питания является также риском развития рака молочной железы [4]. Применение стандартизованных по возрасту регрессионных моделей позволило выявить связь между логарифмической суммой концентраций диоксинов и некоторыми характеристиками мальчиков. Так, при увеличении возраста мальчика на один год средняя суммарная концентрация диоксиноподобных соединений (291 пг/г жиров) увеличивается на 30%, при употреблении рыбы из местных водоемов – на 62%, мяса (кроме кур) местного происхождения – на 75%. Срок беременности (в неделях) имеет обратное влияние на суммарную концентрацию диоксинов (мультипликативный множитель 0,92). Продолжительность грудного вскармливания, расстояние от места жительства до химического завода во время беременности, число детей и работа родителей не связаны с суммарным содержанием диоксиноподобных веществ.

Оптимальная регрессионная многомерная модель, имеющая наибольший уровень значимости и прогнозирующая суммарные концентрации диоксинов включала ПХБ 118 и потребление местного мяса (R-квадрат = 0,56). По ПХБ оптимальная регрессионная модель включала возраст ребенка, число недель беременности, уровень дохода и потребление местного мяса и молочных продуктов (R-квадрат = 0,56). Оптимальная регрессионная многомерная модель для прогнозирования суммарного ТЭ диоксинов, за исключением логарифма ПХБ-118, включала те же пять предшественников с теми же величинами и значимостью воздействий (R-квадрат = 0,56). Средние значения ТЭ ПХДД и ПХДФ в крови подростков Чапаевска (19,3пг/ТЭ/г/липидов) выше, чем в большинстве других исследований (рис.)

Заключение. У подростков Чапаевска более высокое содержание диоксиноподобных веществ прямо связано с увеличением возраста ребенка и потреблением в пищу рыбы и мяса местного происхождения. Содержание ПХБ, особенно ПХБ-118, зависит от общего содержания диоксиноподобных соединений. У детей основную долю суммарного коэффициента токсичности диоксинов, фуранов и копланарных ПХБ составляли те же соединения, что и у взрослых [6]. Средние значения диоксиноподобных веществ по ТЭ в крови 30 подростков Чапаевска выше, чем в большинстве других исследований.

Благодарности. Значительный вклад в реализацию этого проекта внесли П. Уильямс, Л. Альтшуль, С. Коррик, Л. Пиплс из Гарвардской школы общественного здоровья, Д. Паттерсон, У. Э. Тернер из Центра контроля и предотвращения заболеваний США, М.Ли из Отделения детской эндокринологии Медицинской школы Университета Массачусетс, главный врач Центральной городской больницы Чапаевска В.Ю.Зейлерт.

Список литературы

1. **Мартыничук А.Н., Батурич А.К.** Рост и масса тела российских детей по данным единовременных исследований 1994–1995 гг. // Гигиена и санитария, 2000. – № 1. – С. 68-71.

2. Диоксины в России. Ключев Н.А., Курляндский Б.А., Ревич Б.А., Филатов Б.Н. /Под ред. Б.А.Курляндского. М., 2001. – 212 с.

3. **Ревич Б.А., Сотсков Ю.П., Ключев Н.А. и др.** Диоксины в окружающей среде, в крови и грудном молоке жителей города Чапаевска // Гигиена и санитария, 2001. – № 6. – С.6-11.

4. **Ревич Б.А., Ушакова Т.И., Сергеев О.В. и др.** Рак молочной железы в Чапаевске // Гигиена и санитария, 2005. – № 1. – С. 18-21.

5. **Ревич Б.А., Шелепчиков А.А., Бродский Е.С. и др.** Содержание полихлорированных бифенилов и хлорорганических пестицидов в куриных яйцах, полученных в различных регионах России // Вопросы питания, 2006. – № 3.

6. Экология г. Чапаевска. Окружающая среда и здоровье населения //Сотсков Ю.П., Липченко Ю.Н., Ревич Б.А. и др. М.-Чапаевск.-2000, 105с.

7. **Akhmedkhanov A., Revich B., Adibi J.J. et al.** Characterization of dioxin exposure in residents of Chapaevsk, Russia // J. Expo Anal. Environ. Epidemiol., 2002. – 12:409-417.

8. **Gonzalez C.A., Kogevinas M., Huici A. et al.** Blood levels of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in the general population of a Spanish Mediterranean city // Chemosphere, 1998. – 36:419-426.

9. **Hauser R., Williams P., Altshul L. et al.** Predictors of serum dioxin levels among adolescent boys in Chapaevsk, Russia: a cross-sectional pilot study // Environ. Health, 2005. – May 26;4(1):8.

10. **Herman-Giddens M.E., Wang L., Koch G.** Secondary sexual characteristics in boys: Estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994 // Arc. Pediatr. Adolesc. Med., 2001. – 155: 1022-1028.

11. **Iida T., Hirakawa H., Matsueda T. et al.** Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: the blood levels of young Japanese women // Chemosphere, 1999. – 38:3497-3502.

12. **Kumagai S., Koda S., Miyakita T. et al.** Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran con-

centrations in serum samples of workers at intermittently burning municipal waste incinerators in Japan // Occup. and Environ. Med., 2002. – 41:362-368.

13. **Lee M.M., Sergeev O., Williams P. et al.** Physical growth and sexual maturation of male adolescents in Chapaevsk, Russia // J. Ped. Endo. Metabol., 2003. – 16:169-178.

14. **Mamontova E.A., Tarasova E.N., Mamontov A.A. et al.** PCDDs, PCDFs and PCBs Levels in Blood of the Schelekhovo Population, the Irkutsk Region, Russia // Organohalogen Compounds, 2002. – 58:281-284.

15. **Schechter A., Kassis I., Papke O.** Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBs in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women // Chemosphere, 1998. – 37:1817-1823.

16. **Schuhmacher M., Domingo J.L., Llobet J.M. et al.** Dioxins and dibenzofuran concentrations in blood of a general population from Tarragona, Spain // Chemosphere, 1999. – 38:1123-1133.

17. **Sergeev O., Revich B., Williams P. et al.** A Case-Cohort Study of Cryptorchidism, Hypospadias and Delayed Sexual Maturation in a Dioxin Contaminated Region: Chapaevsk, Russia // Organohalogen Compounds, 2002. – V.59. – P. 385-388.

18. **Sergeev O., Zeilert V., Revich B. et al.** Sexual and Physical Maturation of Male Adolescents in a Dioxin Contaminated Region: Chapaevsk, Russia // Dioxin'2000. Organohalogen Compounds, 2000. – V. 47. – P. 211-214.

19. **Tepper A., Burt S., Piacitelli L. et al.** Serum levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in pulp and paper mill workers // Chemosphere, 1997. – 34:1587-1603.

20. **Ueda H., Nakayama T., Kanai M.** The state of dioxin accumulation in the human body, blood, wildlife, and food: Findings of the fiscal 1998 survey. 1999. <http://www.env.go.jp/en/topic/dioxin/accumulation.pdf>

21. **Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T. et al.** Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife // Environ. Health Perspect, 1998. – 106:775-792.

22. **Willers B., Engelhardt L., Pelz L.** Sexual maturation in East German boys // Acta Paediatr, 1996. – 85:785-788.

23. **Wittsiepe J., Schrey P., Ewers U. et al.** Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989–1998) // Chemosphere, 2000. – 40:1103-1109.

24. **Wuthe J., Piechotowski I., Papke O.** First data on background levels of non-ortho and mono-ortho PCBs in blood of residents from Southern Germany // Chemosphere, 1996. – 32:567-574.

Материал поступил в редакцию 24.04.06.

B.A.Revich, O.V.Sergeyev, R. Hauser

DIOXINS FURANS AND PCB IN BLOOD OF TEENAGERS IN THE TOWN OF CHAPAYEVSK – FIRST OUTCOME OF A PERSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDY

*Center for Demography and Ecology of Institute of National Economic Forecasting, Russian Academy of Sciences, Moscow
State Medical University of Samara
Central Municipal Hospital of Chapayevsk
Harvard School of Public Health, USA*

First results of a perspective epidemiological study of the environmental effect of dioxin pollution on levels of dioxins in blood of 30 teenagers in the town of Chapayevsk are presented. Median magnitudes and 25th and 75th percentiles of PCDDs, PCDFs and coplanar PCBs were correspondingly of 95.8 pg/g of lipids (40.9; 144), 33.9 pg/g of lipids (20.4; 81.8) and 120 pg/g of lipids (77.6; 157). As PCDD toxicity coefficients, these concentrations are for PCDD, PCDF and coplanar PCB 0,29 (0.1; 9.14), 7.98 (5.27; 12.3) and 7.39 (4.51; 11.9) correspondingly. Though TCDD was not identified with most children, high levels of this substance (17.9 and 21.7 pg/g of lipids) were observed in two boys. Higher summarized concentrations of dioxin-like compounds in teenagers' blood serum directly depend on their age, consumption of fish, meat and are in reverse relationship with the pregnancy term of their mothers.

УДК [615. 9: 613. 628. 5] : [616-092: 612.13]

Л.А.Могиленкова, В.Р.Рембовский

ЯВЛЕНИЯ ЛЕЙКЕРГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПРОФИНТОКСИКАЦИИ

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

Показано, что при длительном контакте с иммунотоксикантом винилхлоридом в концентрациях, превышающих ПДК_{р.з.} в 100 раз, у большинства работавших отмечены различные хронические заболевания, у 1/3 лиц – гипертонзия. Практически у всего персонала зарегистрированы изменения гемодинамики, характеризующиеся повышением артериального давления или атеросклерозом, которые сопровождалась активацией спонтанной лейкергии.

Обсуждается вопрос патогенетической значимости лейкергии в иммуновоспалительных процессах и нарушении микроциркуляции при токсическом действии ксенобиотиков.

Ключевые слова: адгезия, спонтанная лейкергия, микроциркуляция, нарушения гемодинамики, иммуновоспалительные реакции, свободнорадикальные процессы, винилхлорид.

Введение. При воздействии большинства химических веществ и других неблагоприятных факторов гемодинамические расстройства являются одной из постоянных причин развития патологических процессов, в том числе циркуляторной гипоксии, вызывающей системное поражение организма. Роль активации лейкергии (склеивание лейкоцитов), наблюдаемой при интоксикациях, в формировании нарушений кровообращения до сих пор мало изучена.

Целью настоящей работы является обоснование гипотезы о патогенетической значимости лейкергии в формировании производственно обусловленной гипертонзии и других гемодинамических нарушений при действии химического фактора.

Методы исследования. Анализ материалов изучения состояния здоровья работавших на опыт-

но-промышленных нефтехимических производствах, проведенного НИИГПЭЧ (М.П.Анпилов, В.И.Клевцов, Н.В.Креницын и др.), показал, что у большинства работников были отмечены определенные изменения гемодинамики уже в первый год работы в контакте с вредными веществами (в концентрациях в среднем до 10 ПДК_{р.з.}, в аварийных ситуациях десятки ПДК_{р.з.}). Однако эти сдвиги, по сравнению с фоновым и контрольным уровнем, не выходили за пределы физиологических колебаний. При стаже работы в нефтехимических производствах более 5 лет распространенность гипертонической болезни чаще всего составляла 3–5% случаев. Параметры показателей механокардиографии у большинства работавших не превышали физиологический уровень. Имела место тенденция повышения тонуса кровеносных сосудов и нарушения показате-

лей периферического сопротивления, у ряда лиц отмечалась склонность к гипотонии. Повышение уровня спонтанной лейкоергии выше допустимого (5%), характеризующее развитие аутоаллергии, наиболее часто определялось у четверти обследованных работников. Преимущественно оно выявлялось у лиц с хроническими заболеваниями (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь, гастрит, бронхит и др.). Артериальная гипертензия зарегистрирована в 3–16% случаев. По этим данным трудно судить о возможности влияния активации спонтанного склеивания лейкоцитов на микроциркуляцию, но вопрос о взаимосвязи этих процессов правомерен.

Особый интерес для выявления связи между гемодинамическими расстройствами и аутоиммунными процессами представляют материалы изучения (1984–1985 гг.) состояния здоровья работников в контакте с непредельными углеводородами, из которых винилхлорид имел ведущее значение в загрязнении воздуха рабочей зоны. Содержание остальных веществ не превышало ПДК.

Работавшие имели стаж работы с нефтехимическими продуктами более 10 лет, с винилхлоридом — 5–7 лет и подвергались его воздействию в среднем на уровне до 100 ПДК_{р.з.}, равной 1 мг/м³, в нештатных ситуациях — до 1000 ПДК_{р.з.}. Такая ситуация сложилась в связи с тем, что ранее была утверждена ПДК_{р.з.} винилхлорида на уровне 30 мг/м³. То есть условия труда могли быть оценены и оценивались как допустимые. В период наблюдения вопрос о пересмотре ПДК_{р.з.} винилхлорида дискутировался — предлагалось её утверждение на уровне 0,1–1 мг/м³. На момент исследования предел обнаружения продукта газохроматографическим методом был на уровне 1 мг/м³, что, видимо, и определило уровень действующего гигиенического регламента.

Продолжительное воздействие винилхлорида вызвало резкое ухудшение состояния здоровья работавших. Общая заболеваемость составила 159,2 случая на 100 работавших (при 88,6 случаев на 100 человек населения региона), распространенность хронических болезней — 81,6%, гипертонической болезни — 10%. К характерным для «винилхлоридной болезни» проявлениям следует отнести выявленные у работавших полиневриты, функциональные расстройства ЦНС, язвенную болезнь, хронический гепатит и другие заболевания паренхиматозных органов. Частота этих заболеваний, по нашим данным, была значительно выше при работе с винилхлоридом, чем у персонала других исследованных нефтехимических производств и у населения региона. Однако работавшие в контакте с винилхлоридом не были обследованы в профпатологической

клинике, так как вопрос о постановке диагноза профинтоксикации не поднимался. Данная патология рассматривалась как производственно обусловленные заболевания.

Активация спонтанной лейкоергии наблюдалась у 71% работавших с винилхлоридом. При этом у отдельных лиц она достигала 25% и более (при норме до 5%). Такой аутоиммунной агрессии не было выявлено на других обследованных нами объектах. Изменение иммунной системы также характеризовалось умеренным снижением содержания циркулирующих иммунных комплексов, разнонаправленной реакцией сывороточных белков, повышением уровня иммуноглобулинов в крови — в пределах физиологических колебаний, а также значительным повышением содержания циклического аденозинмонофосфата в крови на фоне выраженного снижения антимикробной резистентности (по росту аутомикрофлоры на поверхности кожных покровов).

Артериальная гипертензия обнаружена в 31% случаев. По данным механографии, повышение среднединамического давления зарегистрировано у 74% работавших. Нарушение кровообращения также проявилось повышением тонуса кровеносных сосудов, изменением показателей периферического сопротивления в сосудах мышечного и эластического типов и механической активности сердечной деятельности, выходящих за пределы физиологических колебаний. У большинства лиц имело место сочетание аутоиммунной активации по клеточному типу (спонтанная лейкоергия) и реологических расстройств (гипертензия и признаки атеросклеротических изменений).

Как известно, винилхлорид является иммунотоксикантом, поражающим соединительную ткань и кровеносные сосуды [3]. Его аутоиммунное, мутагенное и канцерогенное действие обусловлено метаболитами, алкилирующими белки и нуклеиновые кислоты. Видимо, эти процессы являются причиной выраженной аутоаллергии, вызывающей активацию агрегации лейкоцитов, установленную нами у лиц, контактировавших с винилхлоридом.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных материалов и данных литературы позволяет предположить наличие связи между аутоиммунными процессами с участием лейкоцитов, вызывающих их склеивание (лейкоергию), и гемодинамическими нарушениями, наблюдавшимися при контакте с винилхлоридом, а также с другими ксенобиотиками.

В последние десятилетия получены многочисленные сведения о развитии иммунных и воспалительных реакций в организме при действии неблагоприятных факторов, в том числе

– химического [1, 10, 11]. Выявлено наличие общих медиаторов воспаления, иммунитета и взаимосвязь этих процессов со свободнорадикальным окислением [10]. Зачастую при этом происходит повышенное образование свободнорадикальных метаболитов и связанные с ними явления деструкции, воспалительной реакции, атеросклеротические проявления и т.д. [10, 12, 15, 18, 26]. Повреждающее действие свободнорадикального окисления носит неспецифический характер и является составным элементом патологических процессов разнообразной этиологии [1, 10, 18, 26]. Ведущую роль в них играют фагоцитирующие макрофаги, гранулоциты, моноциты, Т-лимфоциты. Эти элементы участвуют в генерации активных форм кислорода (АФК), которые могут вызывать повреждение самих клеток-продуцентов и окружающие ткани и формировать развитие иммунновоспалительной реакции, направленной на поддержание гомеостаза. Однако иммунологический надзор в условиях несбалансированного увеличения продукции АФК может приобрести патологический характер при массовой антигенной нагрузке. Наиболее часто в этот процесс вовлекаются кровеносные сосуды, через стенки которых осуществляется миграция лейкоцитов в окружающие ткани, начальным этапом которой является их адгезия между собой и к стенкам сосудов [6].

Спонтанную лейкоергию (склеивание, агрегация лейкоцитов) можно отнести к одному из видов адгезии лейкоцитов. Показатель спонтанной лейкоергии, определяемой в окрашенных мазках крови, взятой из вены или из пальца, после инкубации её при температуре 37°С, является достаточно стабильным [25]. Его повышение может свидетельствовать о тяжести развития патологии в организме, в том числе связанной и с иммунновоспалительным процессом при действии ксенобиотиков. В норме при инкубации крови структура лейкоцитов в конгломератах (обычно по 3–5 лейкоцитов) сохраняется, а при патологии наблюдается их деструкция и повышение числа склеенных лейкоцитов в конгломерате, что мы наблюдали у работавших в контакте с винилхлоридом.

О роли адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов и между собой в нарушении кровообращения в последние годы появились убедительные данные (анализ более 1300 источников, проведенный Lipton [6]).

В норме акты адгезии происходят редко (по 1–2 в течение нескольких минут) [6]. В регуляции этих процессов, по последним данным, участвуют специфические биохимические соединения. К наиболее эффективным из изученных регуляторов относят NO – эндотелий релаксирую-

щий фактор, вырабатываемый эндотелием сосудов [5–7, 26]. Важнейшим звеном реализации регуляторной роли NO является его взаимодействие с гуанилатциклазой, контролирующей концентрацию внутриклеточного гуанилатциклофосфата [16]. NO регулирует сосудистый тонус, ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, образования коллагена. Кроме того, NO регулирует взаимодействия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-18 интерферон IFN γ , TNF α и др.), стимулирующих продукцию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM, селектинов), келов, факторов апоптоза, увеличивающих пролиферативную активность Т-лимфоцитов, НК-клеток, с противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-13), другими биологически активными веществами и иммунокомпетентными клетками, участвующими в реализации клеточного и гуморального иммунитета и обеспечении локализации, удаления повреждений и восстановления поврежденных тканей [2, 8, 13, 19, 20, 22, 27, 29–32]. У некоторых лиц системная воспалительная реакция сопровождается иммуносупрессией и высоким риском вторичного инфицирования, возможно, за счет активации провоспалительных цитокинов [2, 24], что усугубляет патологический процесс и усиление адгезии в том числе. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отмечен даже на ранних стадиях развития иммунновоспалительных процессов в сосудах; соотношение Th₁/Th₂ цитокинов коррелирует с тяжестью нарушения гемодинамики и влияет на содержание NO [23].

Имеются сведения, что IgG ограничивает процессы адгезии, в которых принимает участие CD-2-молекула – рецептор Т-лимфоцитов, изменяет адгезию на других клетках, оказывает ингибирующее действие на лектин, является элементом антагонистического сопряжения факторов естественного (лейкин) и гуморального (IgG) иммунитета [4].

Важным защитным механизмом от повышения адгезии является так называемое поршневое движение крови, при котором потоки форменных элементов крови не смешиваются друг с другом и продвигают лейкоциты вдоль сосудов [6]. К одному из компенсаторных механизмов продвижения склеенных конгломератов лейкоцитов по микрососудам относят незначительное повышение давления крови [6, 7].

Впервые явления адгезии лейкоцитов в норме и при различных состояниях гипоксии (кровапотеря, ишемия мозга и др.) непосредственно в кровеносных сосудах были изучены [6, 7], которые кинотелевизионным способом наблюдали увеличение частоты актов адгезии к стенкам

венозных микрососудов и замедление кровотока уже на ранних стадиях кислородной недостаточности. Авторы также отмечали развитие необратимого состояния нарушения кровообращения «no reflow» в результате окклюзии микрососудов конгломератами лейкоцитов, вызывающих выраженное замедление кровотока.

В обзоре Lipton предполагает, что при различных видах гипоксии происходит скопление лейкоцитов внутри сосудов, наблюдается выход их в ткани, при этом инфильтрация тканей подобна воспалительной реакции, при которой происходит выделение лейкоцитами высоко активных веществ, в том числе окислителей, повреждающих сосуды и прилежащие к ним ткани (цит. по [6]).

Hudetz et al. (1997) прямыми наблюдениями выявили при умеренной гипоксии вследствие ишемии мозга небольшое, но отчетливое увеличение адгезии лейкоцитов к стенкам венул (цит. по [6]).

В обзорных работах [12, 15] при атеросклерозе артериальных сосудов показано участие адгезии мононуклеарных лейкоцитов и лимфоцитов в развитии иммунного воспаления. В патогенезе атеросклероза в настоящее время к начальному звену относят модифицирование β -липопротеидов низкой плотности (МЛПНП) вследствие усиления окисления липидов. Реакцией на образование МЛПНП является иммунный ответ, вызывающий синтез аутоантител против МЛПНП, активацию негранулоцитов (макрофагов, моноцитов, лимфоцитов), экспрессию белков II класса, провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-16, ИЛ-1 β , ФНО α , ИНФ γ и др.) и противовоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов; усиливается экспрессия адгезивных молекул, прокоагулянтная активность эндотелия, продукция вазоконстрикторов и прокоагулянтов и, как следствие, возникает поражение стенки сосудов: формируется стойкий очаг иммунного воспаления, развивается атеросклеротическая бляшка [9, 12, 15]. Установлена корреляционная взаимосвязь между содержанием провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелином-1, циркулирующими десквамированными эндотелиоцитами, и эндотелийзависимой вазодилатации [15].

Предполагается [12], что атеросклероз можно отнести к хроническому воспалительному процессу подобно гиперчувствительности замедленного типа, при котором компенсаторная реакция, связанная с активацией адгезии и миграции в сосудистую стенку мононуклеаров, принимает патологическое значение, вызывает нарушение кровообращения. Имеются данные, что развитие хронической гипоксии при нарушении микроциркуляции усиливает роль углеводного звена

энергетического обмена. Проявлением адаптивно-компенсаторной реакции является увеличение потребности миокарда в глюкозе. Поэтому гиперинсулинемия может быть одним из маркеров ремоделирования энергетического метаболизма миокарда при циркуляторной гипоксии различного генеза [17].

Адгезия лейкоцитов является физиологической реакцией, по-видимому, направленной на представление информации иммунокомпетентным клеткам о состоянии иммунного статуса в организме и его регуляцию для поддержания гомеостаза. Однако наличие в лейкоцитах ядра, жесткость конструкции, а также способность к адгезии между собой и к стенкам сосудов является фактором увеличения сопротивления кровотоку, особенно в капиллярах [6], приводящим к нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии и других патологических процессов, связанных с этим.

Наряду с ренин-ангиотензивной и симпатoadреналовой, кининовой и простагландиновой системами, факторы активации иммунного воспаления используются для прогноза высокого риска кардиоваскулярных изменений [2, 28]. Маркерами, свидетельствующими об усилении адгезии, являются провоспалительный интерлейкины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM, селектины), келоны и т.д. Определение содержания NO, IgG, ИЛ-4 и других биологически активных веществ, участвующих в защитно-приспособительных реакциях при иммунновоспалении [4, 9, 17, 21, 32], сопровождающихся явлениями лейкоергии, позволяет выявлять уровень адаптации работающих к воздействию фактору.

Заключение. Таким образом, вышеперечисленные сведения указывают на весомую роль процессов адгезии (лейкергии) в нарушении кровообращения при воздействии ксенобиотиков. Адгезия лейкоцитов вследствие образования конгломератов в сосудах вызывает замедление кровотока. При дисбалансе регуляторных механизмов происходит развитие гипоксии, атеросклеротических проявлений, усугубляющих гемодинамические расстройства, формируется гипертензия и т.д.

Отмеченные факты свидетельствуют о необходимости проведения комплексных исследований глубинных патогенетических механизмов аутоаллергии, иммунного воспаления и нарушения микроциркуляции во взаимосвязи. Эти процессы следует рассматривать в качестве одной из универсальных причин развития многообразных патологических изменений, связанных с расстройством кровообращения вследствие воздействия ряда вредных и опасных химических веществ и других неблагоприятных факто-

ров. Очевидна необходимость разработки чувствительных методов диагностики ранних признаков адгезии и других проявлений иммунных компонентов в динамике, а также поиск профилактических и терапевтических средств, предотвращающих или снижающих гемодинамические расстройства и их патологические последствия.

Список литературы

1. **Безрукова Г.А., Спиринов В.Ф.** Патологические аспекты развития профессиональных заболеваний и их лабораторная диагностика (Обзор литературы) // *Мед. труда и пром. Экология*, 2003. — № 11. — С. 7-13.

2. **Визир В.А., Березин А.Е.** Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности // *Укр. мед. ж.*, 1999. — № 6. — С. 1-17.

3. **Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов** / Под общ. ред. В.А.Филова. — Л.: Химия, 1990. — 732 с.

4. **Добротина Н.А., Прохорова М.В., Казацкая Ж.А.** Влияние полиоксодония и нативных иммуномодуляторов на иммунологические реакции *in vitro* // *Иммунол.* — 2005. — №3. — С. 152-156.

5. **Зефирова А.Л.** Медиаторы, эволюция представлений // *Вестн. РАМН*, 2005. — № 1. — С. 49-52.

6. **Иванов К.П.** Основы энергетики организма. Т. 4. Энергоресурсы организма и физиология выживания. — СПб.: Наука, 2004. — 262 с.

7. **Иванов К.П., Мельникова Н.Н.** Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // *Вестн. РАМН*, 2004. — № 4. — С. 3-13.

8. **Кароли Н.А., Ребров А.П.** Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // *Клиническая медицина*, 2004. — № 8. — С. 8-14.

9. **Князева Л.А.** Провоспалительные цитокины и эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета // *Иммунол.*, 2005. — Т. 26. — № 3. — С. 175-177.

10. **Лебедев В.В.** Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // *Вестн. РАМН*, 2004. — № 2. — С. 34-40.

11. **Методические рекомендации по клинике, диагностике, лечению и экспертизе трудоспособности при хронических интоксикациях фосфорорганическими отравляющими веществами (временные)** // Сборник инструктивно-методических документов по проблеме уничтожения химического оружия: Часть II Фосфорорганические отравляющие вещества: Том I / ФУМБЭП при МЗРФ. — М., 2001. — С. 125-154.

12. **Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н.** Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // *Вестн. РАМН*, 2004. — № 7. — С. 3-11.

13. **Назаров П.Г.** Реактанты острой фазы воспаления. — СПб., 2001.

14. **Пенкович А.А., Каляганов П.И.** Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в условиях воздействия локальной вибрации // *Мед. труда и пром. эколог.*, 2005. — № 5. — С. 32-35.

15. **Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Сильвестрова В.Г.** Иммунная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // *Вестн. РАМН*, 2005. — № 2. — С. 17-22.

16. **Северина И.С.** Окись азота. Роль гуанилатциклазы в ее физиологических эффектах // *Вопросы мед. хим.*, 2002. — Т. 48. — № 1. — С. 4-30.

17. **Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцев С.Г. и др.** Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как ранний диагностический критерий ишемической болезни сердца // *Клин. мед.*, 2005. — № 6. — С. 43-47.

18. **Фридович И.** // Свободные радикалы в биологии. — М., 1979. — Т.1. — С. 272-314.

19. **Хаитов Р.М.** Физиология иммунной системы. — М., 2001.

20. **Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В.** Интерлейкин-18 играет роль в иммунном ответе // *Медицинская иммунология*, 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 355-364.

21. **Andreassen A.K., Norday I., Gullestad L. et al.** Elevated levels of soluble adhesion molecules in congestive heart failure do not normalize after heart transplantation // *Europ. Heart J.*, 1997. — V. 18. — P. 175.

22. **Anker S.D., Volterrani M., Pflaue K.-L. et al.** Biochemical evidence for acquired growth hormone resistance in cachectic patients with chronic heart failure // *Europ. Heart J.*, 1997. — V. 18. — P. 295.

23. **Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al.** The cytokine network in congestive heart failure: imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators // *Europ. Heart J.*, 1998. — V. 19. — P. 170.

24. **Chandry L.H., Ayala A.** Mechanism in increased susceptibility to infection following hemorrhage // *Amer. J. Surg.*, 1993. — V. 165. — P. 59-67.

25. **Fleck L.** La Leukergie et sa role dans l'immunité // *Ann. inst. Pasteur*, 1957. — V. 92. — № 3. — 380 s.

26. **Gilbert D.L.** Significance of Oxygen on Earth in Oxygen and Living Processes. — New York, 1981. — P. 73-105.

27. **Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al.** Plasma levels of nitric oxide and related vasoactive factors following long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with essential hypertension // *Metabolism*, 1999. — V. 48. — P. 1256-1259.

28. **Lechat P.** Prevention of heart failure progression: current approaches // *Europ. Heart J.*, 1998. — V. 19. — B12-B18.

29. **Merendino R.A., Pasquale G., Sturniolo G.C. et al.** Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by celiac disease: preliminary considerations // *Immunol. Lett.*, 2003. — V. 85. — P. 257-260.

30. Morel J. C., Park C. C., Zhu K. Signal transduction pathways involved in rheumatoid arthritis synovial fibroblast interleukin-18-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression // *J. Biol. Chem.*, 2002. — V. 277. — P. 34679-34691.

31. Nakamura M., Yoshida H., Takino T. et al. Tumor necrosis factor augments endothelium-dependent dilatation of forearm resistance artery in healthy sub-

jects but not in chronic failure // *Europ. Heart J.*, 1998. — V. 19. — A. 64.

32. Noguera A., Busquets X., Sautida J. Expression of adhesion molecules and G protein in circulation neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998. — V. 343. — P. 269-280.

Материал поступил в редакцию 06.02.06.

L.A.Mogilenkova, V.R.Rembovskiy

LEUKERGIA IN PATHOGENESIS OF HEMODYNAMIC DISORDERS AT OCCUPATIONAL INTOXICATION

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

It was shown that at a prolonged contact with chronic immunotoxicant vinyl chloride in concentrations exceeding hundred-fold MAC_{wp} , most of the personnel contracted different the diseases and among them one third suffered from hypertension. Hemodynamic disorders were registered practically in all the personnel, these disorders manifesting in increased arterial pressure or atherosclerosis followed by activation of spontaneous leukergia (leukocyte agglutination).

Consideration is given to the problem of the pathogenic significance of leukergia in immune and inflammatory processes and microcirculation disorders at toxic exposure to xenobiotics.

УДК 615.917'281.1.085

И.А.Минигалиева, Б.А.Кацнельсон, Т.Д.Дегтярёва, Т.В.Слышкина, В.В.Рыжов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ КОМПЛЕКСА БИОПРОТЕКТОРОВ ОТ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФОРМАЛЬДЕГИДА

*Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий
Роспотребнадзора, Екатеринбург*

Ингаляционная затравка белых крыс в течение 10 недель парами формальдегида в концентрации $12,8 \pm 0,69$ мг/м³ вызвала нарушение ряда показателей, характеризующих картину белой крови, функциональное состояние нервной системы и печени, окислительно-восстановительный и порфириновый обмен, и сопровождалась выведением с мочой формальдегида, муравьиной кислоты и метанола. Пероральное воздействие глутаминовой кислоты, глицина и метионина на фоне этой затравки способствовало задержке развития токсических эффектов формальдегида, а также приводило к значительному относительному увеличению почечной экскреции муравьиной кислоты и метанола (в сравнении с неизменённым формальдегидом), что может быть расценено как отражение благоприятного для организма усиления окислительного метаболизма формальдегида.

Ключевые слова: экспериментальная субхроническая интоксикация формальдегидом, биопротекторы.

Введение. Формальдегид, относящийся к числу наиболее распространенных органических веществ, загрязняющих среду обитания человека, оказывает токсическое действие на органы дыхания, ЦНС, печень, почки, которое связано с его высокой реакционной способностью во взаимодействиях с нуклеофильными группами молекул белка, ДНК и РНК. Этим объясняется также его мутагенное и канцерогенное действие [1-4].

Существует, по меньшей мере, семь энзимов, которые катализируют окисление формальдегида в тканях, но наиболее важным из них является

специфическая NAD-зависимая формальдегиддегидрогеназа [4]. Этот процесс приводит к образованию муравьиной кислоты, которая частично выводится с мочой в виде формиата натрия, но в основном, окисляется далее до выводимого лёгкими CO₂ через реакции с глутатионом и через пул одноуглеродных соединений. Побочным продуктом превращения формальдегида в формиат является метанол, причём эта реакция обратима.

Таким образом, в условиях экспозиции к формальдегиду можно ожидать защитного эф-

фекта воздействий, направленных на повышение резервов ферментной системы, катализирующей окисление формальдегида до муравьиной кислоты, поскольку оно служит альтернативой участия формальдегида в других метаболических процессах, являющегося основой его токсичности. Важная роль в этой системе принадлежит восстановленному глутатиону, и не удивительно, что введение экзогенного восстановленного глутатиона при подостром ингаляционном отравлении формальдегидом приводило к повышению выживаемости подопытных животных [5]. Однако практический интерес представляла бы биопротекторная активность комплекса аминокислот, из которых он в организме синтезируется: глицина, глутаминовой кислоты и цистеина, причём последний может быть заменён своим более доступным предшественником, метионином. Эти аминокислоты относятся к фармакологическим препаратам, разрешенным к широкому применению как в профилактических, так и лечебных целях.

Материалы и методы исследования. Модель

субхронической интоксикации формальдегидом создавали путем ингаляционной затравки беспородных белых крыс-самок его парами по 5 раз в неделю, 4 часа в день в течение 10 недель. Концентрация формальдегида в камере колебалась в пределах 10–15 мг/м³ и в среднем за период эксперимента равнялась 12,8±0,69 мг/м³.

В эксперименте находились 4 группы по 12–15 крыс в каждой, первая из которых подвергалась только ингаляционной затравке формальдегидом; вторая – на фоне затравки получала в те же дни биопрофилактический комплекс (БПК); третья – являлась интактной (контроль); четвертая – получала только биопрофилактический комплекс (контроль на БПК). В состав БПК входили: 1) глутаминат натрия в виде питья 1,5% раствора, получаемого путем предварительной нейтрализации раствора глутаминовой кислоты гидрокарбонатом натрия. Средний объем раствора, выпиваемого одной крысой *ad libitum*, составлял 10–12 мл; 2) глицин в дозе 12 мг на крысу; 3) метионин в дозе 50 мг на крысу.

Глицин и метионин, растворенные в воде,

Таблица 1

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке формальдегидом ($\bar{x} \pm s_x$)

Показатель	Контроль интактный	Контроль на БПК	Формальдегид	Формальдегид + БПК
СПП, сек.	11,3±1,7	12,1±1,2	15,6±1,3*	13,5±1,0
Норковый рефлекс, число заглядываний за 3 мин.	10,7±1,2	10,0±0,8	6,8±0,8*	7,6±0,8
Лимфоциты, %	63,6±1,2	63,5±2,2	71,1±1,7*	60,8±2,3**
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,2±1,4	26,0±1,7	18,8±1,5*	28,6±1,5**
Эозинофилы, %	5,4±0,8	4,5±0,9	5,1±0,8	5,7±0,9
Альбумины в сыворотке крови, г/л	32,7±2,0	28,4±4,3	47,0±2,1*	27,5±4,0**
Глобулины в сыворотке крови, г/л	60,9±5,4	66,4±3,8	48,3±1,7	67,9±3,8**
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	724,7±13,7	729,6±16,4	639,9±22,4*	735±19,4**
Восстановленный глутатион в гемоллизате крови, мкМ/л	0,4±0,02	0,31±0,02*	0,16±0,02*	0,25±0,03**
Активность креатинкиназы в сыворотке крови, нмоль/(с·л)	3100,8±499,5	2978,9±310,7	3959,3±801,3	4134,7±698,3
Активность АЛТ в сыворотке крови, ммоль/ч·л	1,7±0,3	1,6±0,2	2,0±0,2	1,2±0,1**
Коэффициент де Ритиса	1,2±0,4	0,9±0,2	0,7±0,1	1,8±0,2**
Активность γ -глутаминтрансферазы в сыворотке крови, нмоль/(с·л)	7,9±2,6	4,7±1,4	5,6±2,9	10,2±2,3
Холестерин в сыворотке крови, мкмоль/л	0,174±0,01	0,160±0,01	0,157±0,01	0,169±0,02
Копропорфирин в моче, нмоль/л	67,6±18,9	58,2±18,8	29,6±8,8*	40,8±7,8

Примечание. «*» – изменение статистически значимо в сравнении с интактным контролем; «**» – изменение статистически значимо в сравнении с группой «формальдегид» ($p < 0,05$)

Таблица 2

Концентрация некоторых свободных аминокислот в крови крыс, подвергавшихся субхронической заправке формальдегидом ($\bar{x} \pm s_x$), мкМ/л

Аминокислота	Контроль интактный	Контроль на БПК	Формальдегид	Формальдегид + БПК
Аспарагиновая кислота	25,0±1,5	23,9±1,6	20,82,9	23,0±1,4
Глютаминовая кислота	102,9±9,9	87,8±7,9	75,8±8,3*	89,1±8,8
Глицин	332,7±25,8	246,2±21,9*	296,9±28,8	281,3±18,4
γ-Аминомасляная кислота	23,1±7,0	21,3±4,3	11,7±2,7	17,4±4,8
Цистеин	61,0±5,2	48,2±4,2	47,0±5,9	54,63±4,3
Метионин	47,6±2,5	44,4±2,2	42,6±3,8	45,3±1,4
Изолейцин	80,1±2,2	71,8±4,4	59,6±5,1*	73,6±3,0
Лейцин	137,8±6,7	129,9±7,5	104,1±10,5*	127,0±5,6
Фенилаланин	58,2±4,7	50,7±3,4	47,1±5,0	51,3±1,7
Орнитин	40,9±2,3	44,3±3,8	37,7±5,3	40,3±1,9

Примечание. * – отличие от группы «контроль интактный», статистически значимое при $p < 0,05$

вводили в желудок через зонд отдельно (промежуток между их приемами составлял 30–40 мин).

В течение экспериментального периода велось наблюдение за общим состоянием и динамикой прироста массы тела. В конце эксперимента в периферической красной крови определяли содержание эритроцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и гемоглобина общепринятыми методами.

Для изучения функционального состояния центральной нервной системы использовали определение величины суммационно-порогового показателя – СПП и показателя «норковый рефлекс». Показателями состояния печени служили: содержание общего белка и соотношение альбуминов и глобулинов в сыворотке крови – альбумин-глобулиновый индекс; активность аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспаратаминотрансферазы (АсТ) в сыворотке крови и их соотношение (коэффициент де Ритиса). Для оценки общего состояния биоэнергетического и окислительно-восстановительного обмена использовали цитохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови, а также определение уровня восстановленного глутатиона в сыворотке крови, с учё-

том его особой роли в детоксицирующем в метаболизме формальдегида. Для оценки состояния перекисного окисления липидов исследовали содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. С учётом данных литературы о различных функциональных нарушениях, вызываемых формальдегидом, оценивали также: уровни креатинина и копропорфирина в моче, общего холестерина в сыворотке крови, активность креатинкиназы и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови. Кроме того, принимая во внимание, что в состав БПК входят перечисленные выше аминокислоты, представляло интерес влияние формальдегида на спектр аминокислот в сыворотке крови, а также способность БПК корректировать их содержание. Разделение аминокислот проводили на автоматическом анализаторе аминокислот ААА-339 (Чехословакия) методом ионообменной хроматографии в Уральской государственной экономической академии специалистом аналитической лаборатории С.Н.Новопашиным.

Биомаркёром экспозиции и показателем направленности биотрансформации формальдегида служило суточное выведение формальдегида муравьиной кислоты и метанола с мочой, кон-

Таблица 3

Содержание формальдегида, муравьиной кислоты и метанола в моче крыс ($\bar{x} \pm s_x$), мг/л

Группа крыс	Формальдегид	Муравьиная кислота	Метанол
Формальдегид	0,0037±0,0006**	0,0306±0,0038**	0,0026±0,0002**
Формальдегид + БПК	0,0033±0,0005	0,1195±0,0206*	0,0043±0,005 [#]
Контроль на БПК	0	0	0,0009±0,0002
Интактный контроль	0	0	0,0004±0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 4: отличие от группы «формальдегид», статистически значимое при $p < 0,001$; ** – то же при $p < 0,01$; [#] – отличия всех показателей группы «формальдегида» от группы «интактный контроль», значимые при $p < 0,001$

Суточная экскреция формальдегида, муравьиной кислоты и метанола в моче крыс ($\bar{x} \pm s_x$), мг/сутки

Группа крыс	Формальдегид	Муравьиная кислота	Метанол
Формальдегид	0,00015 \pm 0,00002**	0,00125 \pm 0,00014**	0,0001 \pm 0,000006**
Формальдегид + БПК	0,00013 \pm 0,00002	0,0048 \pm 0,00106*	0,0002 \pm 0,00003 [#]
Контроль на БПК	0	0	0,00004 \pm 0,00001
Интактный контроль	0	0	0,00002 \pm 0,00001

центрации которых определяли с помощью газожидкостной хроматографии на базе лаборатории Восточного углехимического института.

Результаты и обсуждение. 10-недельная ингаляционная затравка крыс формальдегидом приводила к развитию субхронической интоксикации, признаками которой явились сдвиги тех токсикодинамических показателей, которые приведены в табл. 1. Отмечается: статистически значимое повышение количества лимфоцитов в крови, суммационно-порогового показателя и содержания альбуминов в сыворотке крови и статистически значимое снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, показателя «норковый рефлекс», активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, содержания восстановленного глутатиона, малонового диальдегида в сыворотке крови и копропорфирина в моче.

Кроме того, видна тенденция к повышению альбумин-глобулинового индекса и снижению содержания глобулинов в сыворотке крови, а также коэффициента де Ритиса.

Отмечено также снижение в различной степени содержания в крови тех аминокислот, которые приведены в табл. 2.

Выведение формальдегида, муравьиной кислоты и метанола с мочой представлено в табл. 3 и 4, из которых видно, прежде всего, что оно отражает факт экспериментальной экспозиции к этому веществу: если у контрольных крыс и крыс, получавших только БПК, содержание формальдегида и формиата в моче ниже предела обнаружения, то в двух группах, которых подвергали затравке, получены определяемые величины.

Согласно данным литературы [4, 6], основным путем метаболизма формальдегида является его окисление до муравьиной кислоты, а затем — до CO₂, выводимого лёгкими. Лишь очень малая часть муравьиной кислоты (в виде натриевой соли) выводится почками, однако концентрация её в моче имеет существенное значение, если не в токсикокинетическом балансе, то в качестве: (а) биомаркёра экспозиции к формальдегиду, а при заданной экспозиции (б) в качестве косвенно-

го критерия интенсивности окислительного метаболизма формальдегида. Оценка же этой интенсивности важна потому, что альтернативой его является взаимодействие формальдегида с белками и нуклеиновыми кислотами, лежащее в основе его токсичности и мутагенности (канцерогенности). Таким образом, можно полагать, что чем выше отношение муравьиной кислоты к формальдегиду в моче, тем благоприятнее для организма.

Именно этого мы хотели добиться и именно это получили под влиянием БПК в составе глутаминовой кислоты, глицина и метионина, которые являются предшественниками (последний — через цистеин) трипептида γ -glu-cys-gly, известного как восстановленный глутатион. Выбирая этот протекторный комплекс, мы учитывали, что хотя (согласно тем же данным литературы) превращение формальдегида в муравьиную кислоту и катализируется несколькими ферментами, но наибольшее значение имеет NAD-зависимая формальдегид-дегидрогеназа, нуждающаяся в восстановленном глутатионе как кофакторе.

Действительно, отношение муравьиной кислоты к формальдегиду по их концентрациям в группе «формальдегид» равно $8,27 \pm 0,004$, а в группе «формальдегид + БПК» — $36,21 \pm 0,021$ ($p < 0,001$); аналогичные величины отношения получены по суточной экскреции (8,3 и 36,8, соответственно).

Правда, в том же направлении, что и экскреция муравьиной кислоты, под влиянием БПК изменялась и экскреция метанола, являющегося токсичным побочным продуктом детоксицирующей биотрансформации формальдегида и, в свою очередь, как известно, окисляющегося до формальдегида. Возможно также, что по общим законам химической кинетики, введение экзогенного формальдегида тормозит окисление в формальдегид эндогенного метанола (на присутствие которого в организме указывает его экскреция контрольными крысами). Однако, судя по концентрациям метаболитов в моче экспонированных к формальдегиду крыс, получавших и

не получавших БПК, влияние последнего на образование метанола значительно меньше влияния на превращение формальдегида в муравьиную кислоту. Действительно, под влиянием БПК выделение муравьиной кислоты повысилось в 3,9 раза, а выделение метанола — только в 1,65 раза, причём уровень экскреции первого оказался в 28 раз выше уровня экскреции второго.

Наконец, о благоприятном, в целом, значении полученных токсикокинетических сдвигов говорит и то, что под влиянием БПК уменьшились сдвиги ряда показателей состояния организма, вызванные затравкой формальдегидом.

Как видно из табл. 1, введение БПК на фоне затравки способствовало, прежде всего, нормализации или определенной коррекции следующих показателей интоксикации: содержание лимфоцитов и нейтрофилов, уровни СПП и «норкового рефлекса» (свидетельствующие о нормализации функционального состояния нервной системы), активность СДГ лимфоцитов крови; уровень восстановленного глутатиола, содержание альбуминов и глобулинов в сыворотке крови, содержание малонового диальдегида в сыворотке крови, содержание копропорфирина в моче. 10-недельное введение интактным крысам только биопрофилактического комплекса («контроль на БПК»), как видно из табл. 1, не вызывало статистически значимых сдвигов со стороны показателей состояния организма за исключением некоторого снижения уровня восстановленного глутатиона (возможно по механизму обратной связи).

Кроме того, как видно из табл. 2, в группе «формальдегид + БПК» в сравнении с группой «формальдегид», произошло, хотя и статистически недостаточно значимое, но всё же однонаправленное повышение уровня глутаминовой кислоты, цистеина, метионина, а также аспараги-

новой кислоты, γ -аминомасляной кислоты, изолейцина, лейцина, фенилаланина, орнитина).

Закключение. Анализ полученных результатов свидетельствует о заметном протекторном действии комплексного применения препаратов глутаминовой кислоты, глицина и метионина на состояние организма, как по токсикодинамическим, так и по токсикокинетическим показателям, характерным для действия формальдегида.

Рекомендуется использовать испытанный в данном исследовании комплекс в мероприятиях по биологической профилактике вредного действия формальдегида на здоровье рабочих, подвергающихся его воздействию в условиях производства, а также населения промышленных и транспортно напряжённых городских зон, характеризующихся повышенными концентрациями формальдегида в атмосферном воздухе.

Список литературы

1. *Шарецкий А.Н., Аристовская Л.В., Кумпан Н.Б.* // *Гигиена и санитария*, 1989. — № 7. — С. 69-70.
2. *Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: Справочное изд. Под ред. В.А.Филова и др. — СПб.: «Химия», 1994. — С. 331-357.*
3. *МРПТХВ: Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ, выпуск 13 «Формальдегид». — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1982. — 18 с.*
4. *IPCS: Environmental Health Criteria 89, Formaldehyde. — Geneva: WHO, 1988. -219 p.*
5. *Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.-М., 1986. — 276 с.*
6. *IPCS: Environmental Health Criteria 196, Methanol. — Geneva: WHO, 1997. — 180 p.*

Материал поступил в редакцию 20.02.06.

I.A.Minigaliyeva, B.A.Katsnelson, T.D.Degtyaryova, T.V.Slyshkina, V.V.Ryzhov

EXPERIMENTAL TESTING OF A COMPLEX OF BIOPROTECTORS AGAINST TOXIC EFFECTS OF FORMALDEHYDE

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

Inhalation exposure of white rats to formaldehyde vapors (12.8 ± 0.69 mg/m³) for 10 weeks induced unfavorable changes in a number of functional indicators characterizing the white blood formula, state of the central nervous system and liver, redox and porphyrin metabolisms and was followed by urinary excretion of formaldehyde, formic acid and methanol. Against the background of this exposure, peroral administration of glutaminic acid, glycine, and methionine hindered the development of formaldehyde toxic effect. It also caused a significant relative increase of the urinary excretion of formic acid and methanol (as compared to that of non-transformed formaldehyde) which may be considered as evidence of enhanced oxidative metabolism of formaldehyde favorable to organisms.

УДК 541.64:678.745.84:615.015.35

М.Ю.Еропкин¹, М.В.Соловский², Е.М.Еропкина¹, Е.Л.Шульцева²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ-АМИНОГЛИКОЗИДОВ

¹ГУ НИИ группа РАМН²Институт высокомолекулярных соединений РАН, С.-Петербург

Синтезированы водорастворимые сополимеры акриламида (АА) с акриловой (АК) или метакриловой (МАК) кислотами с мол.массой 29000 и содержанием карбоксилсодержащего со-мономера 17–19 моль%, отличающиеся низкой токсичностью *in vitro*. Проведен токсикологический анализ на культуре фибробластов легкого эмбриона человека комплексов антибиотиков-аминогликозидов (канамицина, гентамицина и неомицина) с указанными сополимерами. Показано, что комплексы аминогликозид-сополимер АА-МАК обладают пониженной токсичностью по сравнению как с соответствующими антибиотиками, так и полимером-носителем, что согласуется с результатами исследования их химического строения.

Ключевые слова: токсичность *in vitro*, аминогликозиды, полимерные комплексы, полиакриламид, акриловая кислота, метакриловая кислота.

Введение. Антибиотики аминогликозидного ряда гентамицин, канамицин и неомицин — структурно родственные соединения, для которых характерно проявление выраженной токсичности при их использовании в лечебных целях, в частности, они характеризуются ото- и нефротоксичностью. Поэтому применение аминогликозидов проводят под контролем содержания их в крови, что практически неудобно, а неомицин из-за своей высокой токсичности не разрешен к парентеральному применению [2]. Хотя острые токсичные дозы (DL_{50}) на животных для этих соединений относительно высоки, в токсикологической литературе наблюдается очень широкий разброс по их DL_{50} в зависимости как от вида использованного животного, так и способа введения препарата. Так, для канамицина моносульфата DL_{50} варьируют по разным источникам от 340 мг/кг (мышь, внутривенно) до > 17500 мг/кг (мышь, внутривенно). Не меньший разброс значений характерен и для других аминогликозидов [2, 10]. В целом по степени возрастания токсичности аминогликозиды можно расположить следующим образом: канамицин < гентамицин < неомицин. В то же время, данных по токсикологическому исследованию этих антибиотиков *in vitro* относительно мало [6, 9, 12]. Исходя из этого, нашей первой задачей было оценить токсичность изучаемых антибиотиков, причем в форме их оснований, используемой для последующей конъюгации с носителями, на культуры клеток и подобрать оптимальную клеточную культуру, а также количественный метод оценки жизнеспособности клеток и параметров клеточного метаболизма.

Известно, что одним из эффективных и технологичных способов снижения токсичности лекарственных веществ (ЛВ) при сохранении специфической биологической активности является комплексообразование ЛВ с водорастворимыми нетоксичными ионогенными полимерами-носителями [1, 5]. В связи с этим нами была осуществлена модификация канамицина (КО), гентамицина (ГО) и неомицина (НО) в форме оснований водорастворимыми реакционноспособными сополимерами акриламида (АА) с акриловой (АК) и метакриловой (МАК) кислотами. Выбор карбоксилсодержащих сополимеров АА в качестве полимеров-модификаторов свойств КО и ГО произведен впервые и обусловлен двумя причинами. Во-первых, наличие в сополимерах звеньев акриламида может обеспечить высокую гидрофильность полимерных цепей этих соединений. Действительно, сополимеры АА с МАК, содержащие гидрофобные микроблоки из звеньев МАК, растворимы в воде при содержании звеньев МАК до 20–22 мол.% и образуют водорастворимые комплексы с КО, ГО и НО. Во-вторых, в литературе имеются данные о нетоксичности поли-АА для теплокровных животных [4]. Это позволяло надеяться, что синтезированные сополимеры АА с АК (МАК), содержащие не более 20 мол.% карбоксильных групп, также будут нетоксичны. Далее мы провели сравнительное исследование токсичности *in vitro* полимеров-носителей АА-АК и АК-МАК, а также комплексов всех изученных антибиотиков с указанными носителями.

Материалы и методы исследования. Химические методы. Сополимеры акриламида с акриловой кислотой или метакриловой кислотой

получали ампульным методом путем гетерофазной совместной полимеризации очищенных АА и АК в изопропанолу при 50°C в атмосфере аргона. Выпавший в осадок сополимер многократно обрабатывали абсолютизированным ацетоном и сушили в вакууме. Состав сополимеров определяли потенциометрическим титрованием их карбоксильных групп 0,1 N раствором NaOH на титраторе рН-673, а молекулярную массу – вискозиметрическим методом. Характеристическую вязкость сополимеров измеряли в вискозиметре Уббелоды при 30°C в 1 N растворе NaNO₃ в воде.

В работе использовали сульфат гентамицина фирмы «Fluka» (Швейцария) и товарные сульфат канамицина и сульфат неомицина ОАО «Синтез» (Россия). Для получения антибиотиков в форме основания водные растворы их сульфатов пропускали через колонку с анионитом ЭДЭ-10П в ОН-форме.

Комплексообразование КО, ГО и НО с сополимерами АА-АК и АА-МАК проводили в водных растворах при комнатной температуре. Целевой раствор подвергали лиофильной сушке. Выход полимерных комплексов составлял 74–95%. Содержание антибиотиков-оснований в комплексах определяли УФ-спектроскопией по методу [13]. УФ-спектры записывали на спектрофотометре Spеcord M-400.

Токсикологические методы in vitro. В предварительных опытах для работы использовали несколько клеточных линий: МА-104 (клетки почечного эпителия зеленой мартышки), А-549 (клетки карциномы легкого человека) и ФЛЭЧ (фибробласты легкого эмбриона человека). Оказалось, что авторская линия ФЛЭЧ, полученная и депонированная в коллекции клеточных культур НИИ гриппа РАМН, оптимальна для оценки *in vitro* токсичности аминогликозидов, так как дает наиболее близкие значения с данными литературы [6]. Кроме того, ФЛЭЧ – единственная не трансформированная культура клеток из использованных, дающая результаты, наиболее адекватные при их проекции на организм человека. В

дальнейших исследованиях мы выбрали именно ФЛЭЧ как нашу «рабочую» клеточную линию.

В качестве тест-метода оценки состояния клеток в культуре был выбран метод восстановления тетразолиевого красителя резазурина. Краситель резазурин восстанавливается митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до флуоресцирующего продукта резазурина (λ макс. возбуждения при 530 нм, λ макс. эмиссии при 590 нм). Интенсивность флуоресценции регистрировали на планшетном анализаторе «Chameleon» (Hydrex, Финляндия). Показателем служила величина относительной флуоресценции (интенсивность флуоресценции образца/интенсивность флуоресценции бесклеточного контроля). Данный метод является одним из наиболее распространенных тест-методов оценки жизнеспособности и дыхательного метаболизма клеток *in vitro*, входящим в набор тестов по оценке токсичности, официально принятых в Европейском Союзе [7, 8]. Суспензию клеток засеивали в 96-луночные пластиковые культуральные планшеты («Sarstedt», Германия или «Orange», Бельгия) и культуру выращивали 24 ч в среде Игла-МЕМ с добавлением 10% сыворотки теленка до образования конфлуэнтного монослоя. Далее ростовую среду заменяли на растворы испытываемых препаратов в бессывороточной (поддерживающей) среде Игла-МЕМ и клетки дополнительно инкубировали 72 ч, после чего определяли интегральную активность их митохондриальных дегидрогеназ резазуриновым методом.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены основные химические характеристики синтезированных сополимеров АА-АК и АК-МАК и полимерных комплексов КО, ГО и НО на их основе.

Условия проведения процесса сополимеризации (молярное соотношение со-мономеров в исходной смеси, их концентрация и др.) позволили получить низкомолекулярные (М.м. = 19000–29000 Да) сополимеры АА, содержащие 17–32 мол.% карбоксильных групп. Получение низкомолекулярных водорастворимых сополимеров АА-АК, АА-МАК, способных выводиться из

Таблица 1

Некоторые химические характеристики полимерных комплексов АА-АК и АА-МАК с антибиотиками-аминогликозидами

Состав полимерного комплекса	Мол.масса	Содержание АК или МАК (моль%)	Вычисленное содержание антибиотика (масс%)	Найденное содержание антибиотика (масс%)
НО-АА-АК	29000	19	15	13,8
ГО-АА-АК	-“-	-“-	-“-	16,1
КО-АА-АК	-“-	-“-	-“-	14,3
НО-АА-МАК	-“-	17	15	15,3
ГО-АА-МАК	-“-	-“-	-“-	16,1
КО-АА-МАК	-“-	-“-	-“-	14,3

живого организма путем почечной фильтрации, было важным результатом работы. Строение сополимеров подтверждено функциональным анализом и исследованием их ИК спектров.

Комплексообразование антибиотиков оснований с карбоксилсодержащими сополимерами АА изучали методом ПМР спектроскопии в дейтерированной воде и в 0,9% растворе NaCl в D₂O. Обнаружено, что в ПМР спектре полимерного комплекса ГО с сополимером АА—МАК в D₂O наблюдаются только широкие сигналы протонов полимера-носителя и отсутствуют сигналы протонов ГО. Это свидетельствует о малой подвижности участков полимерных цепей, содержащих карбоксильные группы, в результате их связывания многофункциональным агентом — гентамицином-основанием и о высокой степени иммобилизации молекул ГО в полимерной матрице. Спектральная картина существенно не изменяется при комплексообразовании ГО с сополимером АА—МАК в D₂O в присутствии хлорида натрия, что свидетельствует о стабильности исследованных комплексов. Образование полимерных комплексов КО, ГО и НО в водных растворах подтверждали также методом мембранного равновесия в статических условиях при 37°C. При этом установлено, что в воде в случае более стабильного комплекса ГО с сополимером АА—МАК (с повышенной плотностью заряженных групп, обусловленной их микроблочным распределением по полимерной цепи) за 24 ч от полимера-носителя отщепляется 24,5% антибиотика, от сополимера АА—АК с меньшей плотностью ионогенных групп на цепи — существенно большее количество (45,4%). В физиологическом растворе скорости прохождения ГО через полупроницаемую мембрану выравниваются: за сутки 50,1% антибиотика проходят через мембрану в первом случае и 54,6% — во втором. Следу-

ет отметить, что через 24 ч в обоих случаях остаются ~ 50% антибиотика, связанного с полимером-носителем, что может обеспечить пролонгирование антимикробного действия антибиотика. Вискозиметрические исследования полимерных комплексов НО, КО и ГО показали, что комплексы на основе сополимеров АА—МАК, в отличие от комплексов на основе сополимеров АА—АК, имеют более компактную структуру макромолекулярных клубков. В образовании таких комплексов участвует большее число реакционноспособных карбоксильных групп сополимера и аминогрупп антибиотика, расположенных внутри клубка. Это может привести к большему снижению токсичности комплексов КО и ГО на основе сополимеров АА—МАК по сравнению с комплексами на основе сополимеров АА—АК, что и подтвердили результаты дальнейших токсикологических исследований на культурах ФЛЭЧ (табл. 2).

В табл. 2 представлены среднеингибиторные концентрации, т.е. концентрации препаратов, подавляющие клеточную жизнеспособность на 50 % по сравнению с интактным контролем, вычисленные по уравнениям линейной регрессии (линеаризация данных и вычисление параметров уравнений регрессии производились в программе Excel 2003). При этом в каждом опыте использовали не менее пяти концентраций изучаемых препаратов (на каждую концентрацию не менее двух проб). Использовали двоичные разведения препаратов или разведения, кратные 1,47 (корень шестой степени от 10). Каждый опыт повторяли минимум дважды.

Обращает на себя внимание относительно невысокая токсичность НО, ГО и КО, которая, тем не менее, находится в пределах разброса значений DL₅₀ этих антибиотиков, полученных на разных видах животных и различных путях введе-

Таблица 2

Токсическое действие антибиотиков неомицина (НО), гентамицина (ГО) и канамицина (КО) в форме оснований и их комплексов с полимерами акриламид-акриловая кислота (АА-АК) и акриламид-метакриловая кислота (АА-МАК) на культуры эмбриональных фибробластов легкого человека (ФЛЭЧ)

Антибиотик (носитель)	Среднеингибиторная концентрация (IC ₅₀), мг/мл
НО	4,19±0,29
ГО	4,44±1,22
КО	7,17±0,69
АА-АК	11,8±0,30
АА-МАК	14,49±1,28
Комплекс НО-АА-АК	10,77±0,93
Комплекс НО-АА-МАК	18,7±0,20
Комплекс ГО-АА-АК	10,58±0,82
Комплекс ГО-АА-МАК	15,07±0,85
Комплекс КО-АА-АК	11,85±1,29
Комплекс КО-АА-МАК	17,18±1,31

ния препаратов [10]. Кроме того, наши данные согласуются с данными В.Г.Черникова и др. [6], полученными на ряде клеточных культур, которые выявили IC_{50} для гентамицина в пределах 2–3,5 мг/мл, для неомицина – 3–4,5 мг/мл, а для канамицина – 4–7 мг/мл. Как и в опытах *in vivo*, на клеточных культурах канамицин обладает меньшей токсичностью, чем гентамицин и неомицин. Все это позволяет считать использованную модель адекватной решению поставленных задач. Что касается относительно низкой токсичности *in vitro* исследованных антибиотиков, то мы можем выдвинуть следующую гипотезу: все клеточные линии культивируются в присутствии малых доз того или иного антибиотика. Это может приводить к активации защитного ответа на фактор стресса малой интенсивности. При этом происходит активация генов множественной лекарственной устойчивости, благодаря чему потомки таких клеток обладают устойчивостью не только к соединению, вызвавшему активацию, но и к целому ряду других [3, 11].

Токсичность исследованных полимеров-носителей существенно различалась: как видно из табл. 2, IC_{50} АА-МАК примерно в 1,2 раза выше, чем АА-АК. Комплексы антибиотиков с АА-АК проявляют примерно такую же токсичность, как полимер-носитель. Что касается комплексов НО-АА-МАК, ГО-АА-МАК и КО-АА-МАК, то их токсичность ниже (соответствующие IC_{50} выше) не только самих антибиотиков, но и полимера-носителя. Это находится в полном соответствии с результатами вискозиметрических исследований комплексов, свидетельствующих о взаимной нейтрализации гораздо большего числа активных химических групп в случае комплексов аминокликозидов с АА-МАК, что и ведет к снижению их токсичности.

Такое удачное сочетание аминокликозидных антибиотиков с АА-МАК в качестве носителя, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, в частности, мы планируем исследовать влияние на токсичность *in vitro* различного содержания МАК в полимере.

Выводы. 1. Синтезированы относительно низкомолекулярные ($M_n = 19000–29000$) водорастворимые сополимеры акриламид-акриловая кислота (АА-АК) и акриламид-метакриловая кислота (АА-МАК), характеризующиеся низкой токсичностью *in vitro*.

2. Получены комплексы антибиотиков аминокликозидов (канамицина, гентамицина и неомицина) с указанными сополимерами, причем комплексы аминокликозид-АА-МАК отличаются большей стабильностью и имеют более компактную структуру за счет участия в их образовании большего числа реакционноспособных групп.

3. Комплексы аминокликозид-сополимер АА-МАК обладают пониженной токсичностью на культуре фибробластов человека по сравнению как с соответствующими антибиотиками, так и полимером-носителем.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта по программе ОХНМ РАН «Биомолекулярная и медицинская химия».

Список литературы

1. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 263 с.
2. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия (справочник). – М.: Медицина, 1982. – 495 с.
3. Нейфах А.А., Александрова А.Ю. Пониженное накопление флуоресцентных красителей в клетках, обладающих множественной лекарственной устойчивостью // Докл. АН СССР, 1986. – Т. 291. – № 4. – С. 989-991.
4. Савицкая М.Н., Холодова Ю.Д. Полиакриламид. – Киев: Техника, 1969. – 187 с.
5. Соловский М.В., Заикина Н.А., Окулова Н.В. и др. Исследование антимикробной активности и острой токсичности полимерных солей гентамицина // Антибиотики и химиотерапия, 2000. – Т. 45. – № 6. – С. 10-12.
6. Черников В.Г., Терехов С.М., Крохина Т.Б. и др. Сравнительное изучение цитотоксичности антибиотиков аминокликозидного ряда на панельной клеточной биотест-системе // Бюлл. эксп. биол. мед., 2003. – Т. 135. – № 1. – С. 117-120.
7. Andrews M.J., Garle M.J., Clothier R.H. Reduction of new tetrazolium dye, Alamar Blue, in cultured rat hepatocytes and liver fractions // ATLA, 1997. – V. 25. – P. 641-653.
8. Clothier R., Starzec G., Pradel L. et al. The prediction of human skin responses by using the combined *in vitro* fluorescein leakage/Alamar Blue (Rezazurin) assay // ATLA, 2002. – V. 30. – P. 493-504.
9. Dean R.T., Jessup W., Roberts C.R. Effects of exogenous amines on mammalian cells, with particular reference to membrane flow // Biochem. J., 1984. – V. 217. – № 1. – P. 27-40.
10. <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
11. Kondratov R.V., Komarov P.G., Backer J. et al. Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001. – V. 98. – № 24. – P. 14078-14083.
12. Schafer T.W., Pascale A., Shimonaski G. et al. Evaluation of gentamycin for use in virology and tissue culture // Appl. Microbiol., 1972. – V. 23. – № 3. – P. 565-570.
13. Snyder S.L., Sobocinski P.Z. Convenient TNBS method for determination of amines // Analyt. Biochem., 1975. – V. 64. – № 2. – P. 284-288.

Материал поступил в редакцию 23.12.05.

M.Yu.Yeropkin¹, M.V.Solovskiy², Ye.M.Yeropkina¹, Ye.L.Shultseva²

**COMPARATIVE STUDY OF THE CYTOTOXIC ACTION
OF ANTIBIOTICS POLYMERIC DERIVATIVES – AMINOGLYCOSIDES**

¹State-owned Institute of Influenza, Russian Academy of Medical Sciences

²Institute of high- molecular compounds, Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg

Water-soluble co-polymers of acrylamide (Aa) with acrylic (Ac) or metacrylic (Mac) acids were synthesized with a molecular mass of 29000 and the content of a carboxyl-containing co-monomer of 17 to 19 mole %, all the polymers being distinctive of their low toxicity in vitro. Complexes of antibiotics – aminoglycosides (kanamycin, gentamycin and neomycin) and of the said co-polymers were analyzed from the toxicological point of view on a cell culture of human embryo lung fibroblasts. It was shown that complexes of aminoglycosides and co-polymer Aa-Mac have lower toxicity as compared to both corresponding antibiotics and polymer-carrier which is in consistence with their chemical formula.

УДК [615.917:661.718].074

**Е.И.Малочкина*, Т.А.Зотова, А.И.Торубаров, В.А.Жаков, М.А.Сокальский,
В.В.Шелученко, В.А.Петрунин**

**ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ПРОДУКТОВ ДЕСТРУКЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ
ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫМЫВАЕМЫХ ИЗ БИТУМНО-СОЛЕВЫХ МАСС**

*ФГУП Государственный научно-исследовательский институт
органической химии и технологии, Москва*

Исследована динамика вымываемости экотоксикантов из промышленных образцов битумно-солевых масс от зарина, зомана и российского VX при параметрах окружающей среды, характерных для района размещения полигона захоронения отходов и проведена их идентификация с использованием газовой и жидкостной хроматографии. Показано, что для многих идентифицированных продуктов миграции отсутствуют сведения о токсическом воздействии на живой организм.

Ключевые слова: битумно-солевые массы зарина, зомана и российского VX, продукты выщелачивания из битумно-солевых масс, токсичность, сенсibiliзирующее, гонадотропное, тератогенное и мутагенное действие.

Введение. Промышленные отходы, которые образуются при проведении технологического процесса, в том числе и при уничтожении химического оружия, могут являться источником поступления химических веществ в окружающую природную среду. Этап обращения с отходами и по технологической и технической сложности осуществления, по материальным затратам оказывается порой более сложной проблемой, чем создание и использование целевой продукции [1, 13].

Химические вещества промышленных отходов, включаясь во все типы миграции и биологический кругооборот, могут приводить к загрязнению важнейших жизнеобеспечивающих природных сред: воздуха, воды, почвы и пищи [6, 8].

Способность химических элементов к аккумуляции в живых организмах с токсическим воздействием на многие их системы приводит как к появлению специфической заболеваемости, так

и к ослаблению иммунных систем и росту общей неспецифической заболеваемости, особенно аллергического характера [12].

Одним из видов отходов, образующихся при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ – зарина, зомана и российского VX (RVX), являются битумно-солевые массы (БСМ) – промышленные отходы, подлежащие подземному захоронению на специальных полигонах. Поэтому при захоронении БСМ должны быть учтены не только технологии подготовки отходов к захоронению и самого захоронения, но и сделан детальный и тщательный прогноз санитарно-эпидемиологической обстановки [14].

Целью данной работы являлась оценка процесса вымываемости экотоксикантов из БСМ, идентификация вымываемых веществ из БСМ зарина, зомана и RVX и их токсикологическая характеристика.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись промышленные образцы БСМ, полученные при уничтожении зари-

* Фрагмент диссертационной работы

на, зомана и RVX. В качестве контактной среды использовали дистиллированную воду и грунтовую воду района размещения объекта уничтожения химического оружия г. Щучье. Контактные растворы готовили следующим образом: после выдержки их с БСМ их не сливали полностью и не заменяли свежим раствором, а отбирали количество раствора, необходимое для анализа.

В предварительных исследованиях для выбора оптимальных условий вымываемости экотоксикантов из стаканов последовательно отбирали пробы растворов через 1, 4, 8, 14, 21 и 28 суток контакта. Контроль вымываемости веществ из БСМ проводили путем измерения концентрации фосфат-ионов в контактном растворе фотокориметрическим методом.

Для идентификации вымываемых веществ из БСМ нарабатывали образцы контактных растворов с первоначальным соотношением между объемом (V) контактного раствора и площадью (S) БСМ 5,25. Одновременно с основными пробами, готовили контактные растворы с использованием чистого битума для определения фоновых концентраций примесей («холостая» проба).

Идентификацию качественного состава контактных растворов от битумно-солевых масс проводили на газовом хроматографе 6890 фирмы «Hewlett Packard» с масс-селективным детектором 5973 и на жидкостном хроматографе фирмы «Hewlett Packard» серии 1100 с масс-селективным детектором G1946A.

Результаты и обсуждение. Оценка процесса вымываемости экотоксикантов. Для выбора оптимальных условий вымываемости экотоксикантов из БСМ от зарина, зомана и RVX было проведено изучение процесса миграции веществ при изменении следующих параметров: — соотношение поверхности образцов БСМ и количества контактного раствора; — частота смены контактного раствора. Полученные результаты представлены в табл. 1.

На основании данных табл. 1 была определена зависимость вымываемости фосфат-иона (в мг/см²-сутки) из БСМ от соотношения объема контактной воды и поверхности БСМ (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что изменение соотношения объема контактного раствора и площади поверхности БСМ существенно не влияет на скорость вымываемости фосфат-иона; вымываемость фосфат-иона происходит в основном с поверхности БСМ в первые сутки контакта с водой и затем резко снижается. Для всех последующих испытаний было принято, как наиболее приемлемое, отношение $V/S = 5,25$.

В последующих экспериментах было проведено изучение процессов вымываемости экотоксикантов из БСМ с использованием грунтовых вод в качестве контактной среды.

Изменение концентрации общего фосфора в контактных растворах представлено в табл. 3.

Полученные данные показали, что наибольшая вымываемость фосфорсодержащих веществ из БСМ происходит в первые сутки выдержки и стабилизируется для БСМ от зарина и зомана на 14 сутки, а от RVX — на 21 сутки.

Исследование химического состава водных вытяжек из промышленных образцов БСМ зарина и зомана. Первоначально было установлено, что примесей, мешающих определению идентифицированных компонентов в «холостой» пробе не обнаружено.

Методом прямого ввода пробы в масс-селективный детектор в контактных растворах БСМ зарина были обнаружены следующие компоненты: моноэтаноламин и О-изопропилметилфосфонат. В контактных растворах битумно-солевых масс зомана обнаружены моноэтаноламин и О-пинаколилметилфосфонат.

Относительное изменение концентрации вышеупомянутых соединений представлено в табл. 4 и 5.

Таблица 1

Концентрация фосфат-иона в контактном растворе при различном соотношении объема воды и площади БСМ (V/S)

БСМ	Соотношение V/S	Концентрация фосфат-иона, мг/л		
		1 сут.	2 сут.	11 сут.
От зарина	3,0	87,5	62,1	17,5
	5,25	61,0	54,3	10,9
	7,5	58,4	26,8	10,3
От зомана	3,0	69,8	38,1	17,9
	5,25	57,5	29,2	10,2
	7,5	44,4	20,5	10,1
От RVX	3,0	102,1	83,8	23,6
	5,25	82,3	73,3	14,7
	7,5	78,8	44,8	15,1

Таблица 2

Вымываемость фосфат-иона из БСМ от зарина, зомана и RVX

БСМ	Соотношение V/S	Вымываемость фосфат-иона, мг/см ² ·сутки		
		1 сут.	2 сут.	11 сут.
От зарина	3,0	0,2	0,054	0,0046
	5,25	0,3	0,055	0,0048
	7,5	0,31	0,077	0,0071
От зомана	3,0	0,21	0,057	0,005
	5,25	0,36	0,081	0,006
	7,5	0,33	0,077	0,007
От RVX	3,0	0,27	0,072	0,0062
	5,25	0,41	0,074	0,0065
	7,5	0,42	0,103	0,0081

Исследование вымываемости компонентов после 21-суточного контакта не проводилось в связи с тем, что концентрации компонентов перестали изменяться.

Из представленных данных видно, что после первых суток контакта раствора с БСМ зарина, О-изопропилметилфосфонат и моноэтаноламин из этих масс больше не вымывались.

О-пинаколилметилфосфонат вымывался из БСМ зомана в течение первых 8 суток, причем в первые сутки его вымывалось больше, чем в последующие.

Исследование химического состава водных вытяжек из промышленных образцов БСМ RVX. Исследования проводились с использованием газовой и жидкостной хроматографии. В таблице 6 представлены вещества, идентифицированные с помощью газохроматографического анализа.

С помощью жидкостной хроматографии в контактных растворах от БСМ RVX было определено дополнительно два продукта (табл. 7).

При сравнении результатов, полученных как газохроматографическим методом, так и методом жидкостной хроматографии, отмечается общая тенденция к увеличению содержания идентифицированных компонентов в контактных растворах в течение 21 суток.

Токсикологическая характеристика продуктов миграции из БСМ. Продукты вымываемости из БСМ зарина, зомана и RVX представляют собой вещества различных химических классов, несущие определенный потенциал химической опасности.

Был проведен анализ имеющихся данных литературы о токсическом действии идентифицированных компонентов.

Моноэтаноламин (2-аминоэтанол, этанол-амин) – бесцветная, вязкая гигроскопическая жидкость. Температура кипения 171,1°C, плотность – 1,022 при 20°C, смешивается с водой во всех соотношениях [3, 11].

Подобно всем аминспиртам, поражает центральную и периферическую нервную систему, нарушает функции печени, почек, сердца, селезенки, коры надпочечников, вызывает заболевание кожи [2]. DL₅₀ при внутрижелудочном введении в опытах на крысах составила 2085 мг/кг, на мышах – 1475 мг/кг, на морских свинках – 820 мг/кг [2].

При остром отравлении наблюдается снижение двигательной активности, нарушение ритма дыхания, развитие клонико-тонических судорог, парез конечностей.

Обладает слабой кумуляцией (C_{сум} = 5,5). Ингаляция 200–400 мг/м³ по 5 ч ежедневно в течение полугода приводила у крыс к поражениям печени, почек, ЦНС, к развитию анемии и агранулоцитозу. Оказывает раздражающее действие на кожу кроликов. При внесении в глаз кролика вызывает слезотечение, гиперемия тканей. Не обладает кожно-резорбтивным действием. Обладает сенсибилизирующей активностью. У рабочих, контактирующих с моноэтаноламин, выявлены контактные дерматиты, бронхиты. Мутагенное действие моноэтаноламина в тесте Эймса не установлено [2].

Таблица 3

Концентрация общего фосфора в контактных растворах

БСМ	Концентрация общего фосфора в пересчете на фосфат-ион, мг/л					
	1 сут.	4 сут.	8 сут.	14 сут.	21 сут.	28 сут.
От зарина	31,7	35,8	50,4	43,0	42,8	–
От зомана	100,2	99,6	124,4	123,0	104,0	–
От RVX	219,2	208,8	279,2	403,0	640,0	574,0
От битума	9,6	14,4	8,4	11,6	13,4	12,0

Таблица 4

Относительное изменение концентрации идентифицированных продуктов в контактных растворах БСМ зарина

Соединение	Время контакта, сутки			
	1	4	8	14
О-изопропилметилфосфонат	1	0,98	1,08	0,87
Моноэтаноламин	1	0,94	0,7	0,8

Таблица 5

Относительное изменение концентрации идентифицированных продуктов в контактных растворах БСМ зомана

Соединение	Время контакта, сутки			
	1	4	8	14
О-пинаколилметилфосфонат	1	1,16	1,74	1,70
Моноэтаноламин	1	0,92	0,84	0,88

ПДК моноэтаноламина в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м³, 2 класс опасности, ПДК в воде – 0,5 мг/л, 2 класс опасности. ПДК в атмосферном воздухе – 0,02 мг/м³, 2 класс опасности [5, 9, 10].

N-Метилпирролидон – бесцветная жидкость со слабым запахом. Температура кипения 206°C, плотность 1,03. Легко растворим в воде и в органических растворителях.

DL₅₀ N-метилпирролидона при внутрижелудочном введении в опытах на крысах составляют 3914 мг/кг, на мышах – 5130 мг/кг, кроликах – 3500 мг/кг, морских свинках – 4400 мг/кг [2, 3].

При хроническом воздействии ингаляционно и в/ж N-метилпирролидон поражает центральную нервную систему, органы дыхания, сосудистую систему, печень, почки, изменяет морфологический состав периферической крови [2].

Клиническая картина острого отравления характеризуется вялостью, малой подвижностью, изменением ритма дыхания. Обладает слабой кумуляцией (C_{сум} = 20,2) [2]. N-метилпирролидон раздражает кожные покровы иконъюнктив

у глаз и оказывает кожно-резорбтивное действие. Установлено эмбриотропное действие в опытах на крысах самках при в/ж ведении N-метилпирролидона в течение 6–16 дней беременности. При этом отмечена гибель плодов. Показано, что N-метилпирролидон обладает тератогенным действием и мутагенной активностью.

ПДК N-метилпирролидона в воздухе рабочей зоны – 100 мг/м³, 4 класс опасности. ПДК в воде – 0,5 мг/л, 3 класс опасности [5, 9].

ε-Капролактam (лактam ε-аминокапроновой кислоты) – белые кристаллы. Температура кипения 262,5°C, температура плавления 68–69°C [3]. Очень хорошо растворим в воде, этаноле, эфире, бензоле, хлороформе [11].

DL₅₀ при внутрижелудочном введении в опытах на мышах составляет 930 мг/кг, на крысах – 1210 мг/кг, на кроликах – 1000 мг/кг. Обладает кожно-резорбтивным действием. Острая токсичность при накожном воздействии в опытах на кроликах составила 1438 мг/кг [2, 15].

Средне-смертельная концентрация при инга-

Таблица 6

Площади хроматографических пиков идентифицированных веществ в контактных растворах от БСМ RVX в различные сроки экспозиции

Молекулярная масса	Соединение	Время удерживания, мин	Время контакта, сутки				
			1	4	8	14	21
			Площади хроматографических пиков				
99	N-Метилпирролидон	6,06	–	0,11	0,12	0,54	3,1
189	[(2-Диэтиламино)этил]изобутилсульфид	12,21	14,7	13,2	43,01	54,82	59,2
208	О,О'-Диизобутилметилфосфонат	12,29	4,9	9,63	17,25	44,89	80,01
232	Бис[(2-диэтиламино)этил]сульфид	19,42	1,3	1,34	2,88	8,7	16,74
249	1-[(2-Диэтиламино)этилтио]-2-(2-изобутилтио)этан	23,67	0,09	0,08	0,28	0,32	0,31
264	Бис[(2-диэтиламино)этил]дисульфид	24,27	5,01	4,48	19,06	30,93	55,52
278	Бис[(2-диэтиламино)этилтио]метан	26,98	0,25	0,21	0,69	0,98	1,53
292	1,2-Бис[(2-диэтиламино)этилтио]этан	29,43	0,07	0,08	0,21	0,28	0,47
350	Бис[(2-диэтиламино)этилтио]изобутоксиметан	30,34	0,11	0,09	0,39	0,48	0,67

**Идентифицированные вещества в контактном растворе от БСМ RVX
и относительное изменение их содержания в различные сроки экспозиции**

Молекулярная масса	Соединение	Время удерживания, мин	Время контакта, сутки				
			1	4	8	14	21
			Относительное содержание веществ по отношению к первым суткам				
113	ε-Капролактамы	7,170	1,0	1,67	2,97	3,93	6,93
152	О-Изобутилметилфосфонат	7,581	1,0	1,67	2,53	2,99	8,37

ляционном воздействии в опытах на мышах при 2-х часовой экспозиции составила 450 мг/м³ [2].

Клиническая картина острого отравления характеризуется нарушением координации движений, заторможенностью, угнетением рефлексов на раздражители, развитием клонико-тонических судорог.

При хроническом воздействии наиболее поражаемыми органами и системами явились: центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, печень, верхние дыхательные пути [2].

ε-Капролактамы обладают умеренной кумулятивностью. Оказывает раздражающее действие на кожные покровы (гиперемия, отек) и глаза (слезотечение, гиперемия, отек тканей). Установлено sensibilizing действие ε-капролактама в опытах на морских свинках. ε-Капролактамы оказывают эмбриотропное и гонадотропное действие. Тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие не установлены.

ПДК ε-капролактама в воздухе рабочей зоны — 10 мг/м³, 3 класс опасности. ПДК в воде — 1 мг/л, 4 класс опасности. ПДК в атмосферном воздухе — 0,06 мг/м³, 3 класс опасности [5, 9, 10].

Бис[(2-диэтиламино)этил]дисульфид — жидкость желтовато-коричневого цвета, хорошо растворимая в органических растворителях, растворимость в воде — 59,6%. По результатам острого опыта средние смертельные дозы (DL₅₀) составили: 440 мг/кг для мышей-самок, 520 мг/кг для мышей самцов, 340 мг/кг для крыс самок, 440 мг/кг для крыс самцов, 320 мг/кг для морских свинок. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [4] по величине DL₅₀ вещество относится к умеренно опасным веществам. Обладает кожно-резорбтивным действием. Эмбриотропное, sensibilizing и мутагенное действие не выявлено. При оценке гонадотоксических свойств установлено вредное действие ксенобиотика как на мужскую (уменьшение резистентности сперматозоидов к соляной кислоте), так и на женскую (повышение гибели плодов) половую функцию. ПДК в воде водоемов составляет 0,007 мг/л, лимитирующий признак вредности — санитарно-токсикологический [7].

Таким образом, отдельные компоненты рас-

смотренных групп химических веществ обладают такими специфическими эффектами, как sensibilizing, гонадотропным, тератогенным, мутагенным действием. Кроме того, для многих соединений сведения о токсичности и опасности отсутствуют.

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что основными продуктами миграции из БСМ от зарина и зомана являются моноэтаноламин, О-изопропилметилфосфонат, О-пинаколилметилфосфонат.

В экстрактах из БСМ RVX обнаружены такие продукты как N-метилпирролидон, О-изобутилметилфосфонат, О,О'-диизобутилметилфосфонат, ε-капролактамы и серосодержащие органические соединения (сульфиды и дисульфиды).

Продукты вымываемости обладают sensibilizing, гонадотропным, тератогенным, мутагенным действием.

Определение количественного содержания продуктов вымываемости из БСМ зарина, зомана и RVX является обязательным для формирования списка наиболее важных контаминантов окружающей природной среды и выбора маркеров для контроля окружающей среды вокруг объекта захоронения.

Список литературы

1. Ахундов В.Ю и др. // В кн. «4-ый съезд гигиенистов и санитарных врачей Азербайджана». — Баку, 1981.
2. Автоматизированная распределенная информационно-поисковая система (АРИПС) «Опасные вещества». — М.: РПОХБВ, 2006.
3. Вредные вещества в промышленности. / Под ред. Н.В.Лазарева — Л.: Химия, 1976.
4. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
5. ГОСТ 12.10.05-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны, 1988.
6. Дружинин Н.И., Шишкин А.И. Математическое моделирование и прогнозирование загрязнения поверхности вод суши. — Л., 1992.
7. Лайтареко Г.В., Киселева С.А., Цыганок В.М. и др. // Гигиена и санитария, 1993. — № 1. — С. 20.
8. Мелешкин М.Т. Промышленные отходы и

окружающая среда. — Киев: Наука, 1980. — 179 с.

9. ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. ГН 2.1.5.1315-03. М., 2004.

10. Перечень и коды веществ, загрязняющих атмосферный воздух. — СПб., 1995.

11. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. — Л.: Химия, 1991.

12. Саев Ю.Е., Ревич Б.А., Янишин Е.П. Геохимия окружающей среды. — М.: Недра, 1990. — 335 с.

13. Тинсли Ион Дж. Поведение химических за-

грязнителей в окружающей среде. — М.: Медицина, 1982. — 280 с.

14. Федеральный Закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», № 52 от 30.03.99.

15. Richard J, Lewis S.R. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. — New York, 1995.

Материал поступил в редакцию 08.02.06.

Ye.I.Malochkina, T.A.Zotova, A.I.Torubarov, V.A.Zhakov, M.A.Sokalskiy, V.V.Sheluchenko, V.A.Petrinin

CHEMICAL AND ANALYTICAL STUDY AND TOXICOLOGICAL EVALUATION OF PRODUCTS WASHED OUT FROM BITUMEN AND SALT MASSES RESULTING FROM DESTRUCTION OF ORGANOPHOSPHORUS TOXIC AGENTS

Federal Enterprise « State Research Institute of Organic Chemistry and Technology», Moscow

Investigations were conducted on washing-out of ecotoxicants from industrial samples of bitumen and salt masses- products of destruction of zarin, zoman and Russian VX, under conditions of the environment specific to regions where landfills are located. Their identification was carried out using gas and liquid chromatography. It was shown that data about toxic effect on living organisms are not available for many migration products identified.

УДК 615.9:615.281:577.112.382-389

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

ЭФФЕКТ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ПИРАЗИНАМИДА НА ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПОЧЕК

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев

В почках под влиянием пиразинамида происходит дозозависимое увеличение суммы двухосновных аминокислот, соотношения незаменимых аминокислот к заменимым, содержания лизина, гистидина, орнитина, лейцина, тирозина, фенилаланина на фоне снижения суммы кислых аминокислот и содержания глутамина, что свидетельствует о специфическом влиянии этого соединения в почках, в первую очередь, на процессы реабсорбции аминокислот, преобразования азотсодержащих соединений и энергетический обмен.

Ключевые слова: пиразинамид, пул свободных аминокислот, почки, метаболизм.

Введение. В настоящий момент, в связи с ростом заболеваемости туберкулезом в глобальном масштабе, остро стоит проблема оптимизации схем его химиотерапии с одновременной минимизацией отрицательных функциональных и биохимических нарушений, возникающих при длительном применении антибактериальных препаратов [1]. При этом необходимо обеспечить как можно более раннее выявление негативных эффектов лекарственных средств на основные органы-мишени с целью их предупреждения и/или коррекции вызванных ими биохимических и функциональных нарушений.

Почки являются органом, осуществляющим один из основных путей элиминации лекарственных средств из организма. Интенсивный кровоток, способность почек концентрировать различные соединения, наличие процессов активного транспорта и систем метаболической активации ксенобиотиков (цитохром P450) делают почки органом-мишенью для многих лекарственных препаратов, способных оказывать токсическое действие на организм. При этом почки обычно подвергаются действию более высоких концентраций токсических агентов, чем большинство других тканей.

С другой стороны, эффективность и скорость биотрансформации и элиминации почками ксе-

* Фрагмент диссертационной работы

нобиотиков, а также ключевая роль данных органов в обмене азотистых соединений, аминокислот, белков, нуклеиновых кислот, способны оказать серьезное влияние на биологическую активность лекарственных препаратов, ответ организма на их поступление и последствия их длительного применения.

Одним из чувствительных показателей ранней комплексной оценки нарушений метаболических процессов в тканях и органах является пул свободных аминокислот [2-4].

Целью данной работы являлось изучение пула свободных аминокислот почек крыс при введении различных доз пиразинамида.

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

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

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

Водный раствор пиразинамида в дозах 1000 и 2000 мг/кг массы тела вводили внутривентрикулярно металлическим зондом самцам крыс (соответственно 1 и 2 группы) на протяжении 60 суток. Контрольной группе крыс внутривентрикулярно вводили дистиллированную воду.

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

На следующий день после окончания введения пиразинамида животных умерщвляли методом цервикальной дислокации под легким эфирным наркозом, выделяли почки.

Почки отмывали охлажденным 1% раствором КС1 и гомогенизировали в 0,1 М К-фосфатном буфере (рН 7,4) в соотношении 1:3. Все процедуры выполняли с соблюдением холодового режима ($t = +4^{\circ}\text{C}$).

Полученный гомогенат оставляли стоять на 30 мин при $t = +4^{\circ}\text{C}$. После этого к гомогенату прибавляли равный объем 3% сульфосалициловой кислоты и оставляли стоять на 10 мин при $t = +4^{\circ}\text{C}$. Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием (5000g, 10 мин, 4°C). Супернатант содержал пул свободных аминокислот почек. Содержание свободных аминокислот определяли на аминокислотном анализаторе ААА-881 (Чехия).

Таблица

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

Аминокислота	Норма	Пиразинамид (мг/кг)	
		1000	2000
Лизин	6,30±0,31	15,80±0,91*	18,70±1,15*
Гистидин	6,40±1,06	6,60±0,67	9,30±0,75
Аргинин	9,20±2,52	13,60±1,20	13,30±0,93
Орнитин	1,80±0,43	3,80±0,75	5,80±0,26*
Аспарагиновая кислота	20,50±1,67	4,70±1,05*	12,40±1,01*
Треонин	9,50±1,26	6,50±0,41	9,70±0,37
Серии	9,90±1,55	9,00±0,04	12,50±1,05
Глутаминовая кислота	58,00±10,85	37,40±2,57	39,20±3,72
Пролин	8,80±3,66	12,90±1,15	12,00±2,04
Глицин	24,30±3,06	9,40±0,74*	13,20±1,11*
Аланин	14,50±2,26	15,90±1,43	16,00±0,91
Цистеин	20,90±3,75	7,30±0,41*	7,60±0,54*
Валин	6,00±0,68	13,60±1,36*	16,70±1,64*
Метионин	1,90±0,25	6,10±0,53*	9,40±0,76*
Изолейцин	2,30±0,28	8,80±0,74*	13,60±1,62*
Лейцин	8,60±1,21	15,80±0,86*	23,80±1,27*
Тирозин	6,40±1,65	6,50±0,34	10,30±0,90
Фенилаланин	2,80±0,30	8,20±0,65*	11,50±1,24*
Глутамин	15,80±3,53	2,20±0,06*	3,80±0,47*
Сумма аминокислот	234,00±21,33	202,90±8,56	258,00±4,84

* – $p < 0,05$ по отношению к норме

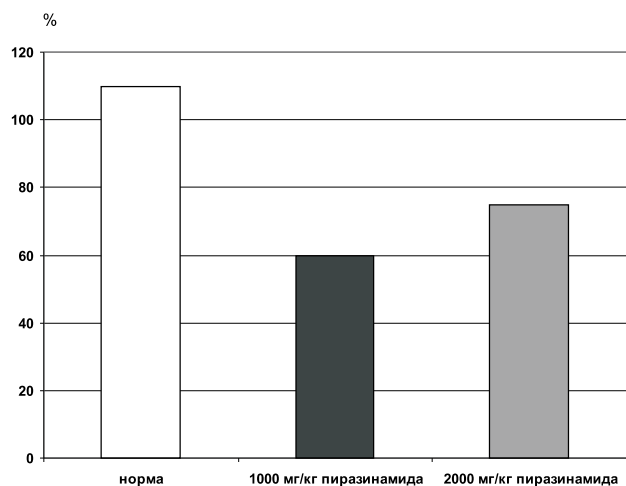


Рис. 1. Сумма свободных аминокислот с двумя карбоксильными группами в пуле почек крыс-самцов в норме и при введении различных доз пиразинамида (в % от уровня нормы)

Полученные данные подвергали статистической обработке согласно общепринятым методам вариационной статистики. Достоверность изменений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, считая разницу достоверной при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения влияния пиразинамида на пул свободных аминокислот почек крыс приведены в табл.

Пиразинамид в почках в обеих дозах вызывает приблизительно одинаковое количество достоверных изменений содержания отдельных аминокислот в пуле (10 и 11 соответственно), общие суммы свободных аминокислот не претерпевают существенных изменений.

Однако при этом значительно изменяются суммы аминокислот, боковые радикалы которых несут дополнительные щелочные и кислотные группы (рис. 1, 2). Суммы аминокислот с допол-

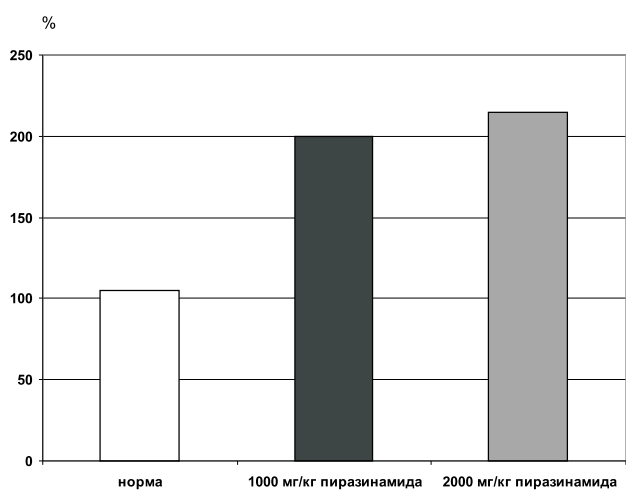


Рис. 2. Сумма двусосновных свободных аминокислот пула почек крыс-самцов в норме и при введении различных доз пиразинамида (в % от уровня нормы)

нительной карбоксильной группой снижаются, а суммы аминокислот с дополнительной аминогруппой дозозависимо повышаются, при неизменности сумм нейтральных аминокислот. Это свидетельствует об избирательности влияния пиразинамида на специфические системы реабсорбции заряженных аминокислот, локализованные в различных участках почечных канальцев [4]. Такие изменения могут отразиться на общем кислотно-щелочном балансе в клетках почечных канальцев и протекании в них процессов реабсорбции [4].

В почках происходит дозозависимое увеличение соотношения незаменимых аминокислот к заменимым (рис. 3). В норме оно составляет – 0,293, при введении 1000 мг/кг пиразинамида – 0,871, при введении 2000 мг/кг пиразинамида – 0,949. При этом увеличение соотношения происходит в основном за счет роста содержания незаменимых аминокислот, тогда как количество большинства заменимых аминокислот (за исключением орнитина) остается неизменным (серин, пролин, тирозин, аланин) или снижается (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, глицин, цистеин, глутамин). Такие изменения свидетельствуют о серьезных нарушениях процессов транспорта, реабсорбции и обмена аминокислот, а также катаболизма протеинов в почках и организме в целом под влиянием пиразинамида.

Увеличение доли незаменимых аминокислот в пуле почек может быть следствием подавления их катаболизма, а также изменений в ходе транспорта и экскреции, как компенсаторного ответа организма на нарушения синтетических процессов в печени под влиянием пиразинамида [5].

При введении 1000 мг/кг пиразинамида в пуле свободных аминокислот почек отмечено достоверное увеличение содержания лизина, валина, метионина, изолейцина, лейцина и фе-

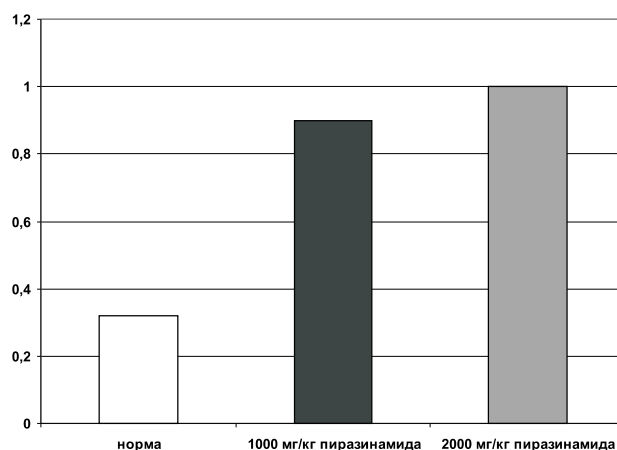


Рис. 3. Соотношение «незаменимые/заменимые аминокислоты» в норме и при введении различных доз пиразинамида

нилаланина, при одновременном снижении содержания аспарагиновой кислоты, глицина, цистеина и глутамин. Поскольку именно почки осуществляют утилизацию лейцина, изолейцина и валина для обеспечения процессов трансаминирования и синтеза АТФ, то увеличение их содержания при введении пиразинамида свидетельствует о том, что пораженные почки уже не способны эффективно реализовать этот процесс [6].

О нарушении процессов трансаминирования свидетельствует и резкое (в семь раз) снижение содержания глутамин при отсутствии достоверных изменений концентрации глутаминовой кислоты. Кроме того, снижение концентрации глутамин способно по принципу «обратной связи» привести к обнаруженному нами увеличению суммы двухосновных аминокислот, стимулируя их реабсорбцию почечными канальцами [5, 6].

Изменения содержания лизина могут обусловить дополнительное высвобождение лейцина из клеток [7]. Кроме того, лизин и глутамин являются метаболическими предшественниками биосинтеза мононуклеотидов [6]. В биосинтезе пиримидинов участвует также и глицин [6], концентрация которого под влиянием пиразинамида снижается вдвое.

Изменения содержания метионина, глицина и серина могут быть обусловлены нарушением при введении пиразинамида биосинтеза S-аденозилгомоцистеина и, следовательно, процессов переноса сульфгидрильных групп и метилирования макромолекул [6, 8].

Увеличение содержания фенилаланина может быть следствием его недостаточной утилизации в печени при реализации гепатотоксического эффекта пиразинамида [9].

Снижение концентраций аспарагиновой кислоты и глутамин могут привести к нарушениям образования оксалоацетата и нормального течения преобразований в цикле Кребса. На способность пиразинамида воздействовать на процессы энергетического обмена как на уровне гликолиза, так и на уровне цикла Кребса указывают изменения содержания серина и аланина, преобразуемых в пируват, а также изолейцина, валина, метионина, являющихся метаболическими предшественниками сукцинил-КоА [6].

В свою очередь нарушения энергетического обмена отражаются на процессах обратной реабсорбции аминокислот в почках, осуществляемых путем активного транспорта через клетки проксимальных канальцев [4, 6].

Введение 2000 мг/кг пиразинамида вызывает достоверное увеличение в пуле свободных аминокислот почек содержания лизина, орнитина,

валина, метионина, изолейцина, лейцина и фенилаланина, при одновременном снижении содержания аспарагиновой кислоты, глицина, цистеина и глутамин.

Отмечаемые при большей дозе пиразинамида изменения содержания аминокислот свидетельствуют, что в данном случае также как и при введении 1000 мг/кг данного соединения возможны нарушения процессов трансаминирования, цикла Кребса, других реакций, ведущих к синтезу АТФ, транспорта, реабсорбции и экскреции ряда аминокислот, биосинтеза S-аденозилгомоцистеина, обмена нуклеотидов.

При увеличении дозы пиразинамида происходят нарушения в ходе процессов орнитинового цикла и синтеза мочевины (изменения содержания аспарагиновой кислоты, аргинина и орнитина), которые не могут не отразиться на азотовыделительной функции почек [5]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, изучавшими влияние пиразинамида на экскреторную функцию почек и обмен мочевины в организме [10].

Нарушения цикла мочевины в митохондриях клеток почек обуславливают индукцию цитохрома P450 2E1. Возможно, эффект на системы биотрансформации ксенобиотиков пиразинамида, являющегося специфическим индуктором именно этой изоформы цитохрома, опосредован его воздействием на обмен аминокислот и цикл мочевины [11].

Выявленные изменения в пулах свободных аминокислот при введении различных доз пиразинамида могут служить дополнительным критерием оценки состояния внутренних резервов организма, степени дезинтеграции метаболизма под влиянием ксенобиотика и адаптационных возможностей органа-мишени и организма в целом.

Заключение. Таким образом, изучение изменений содержания пула свободных аминокислот почек крыс при введении различных доз пиразинамида позволило провести комплексную оценку влияния данного соединения на метаболизм азота, азотистых соединений, аминокислот, протеинов, нуклеотидов и энергетический обмен в данных органах.

В почках под влиянием пиразинамида происходит дозозависимое увеличение суммы двухосновных аминокислот, соотношения незаменимых аминокислот к заменимым, содержания лизина, гистидина, орнитина, лейцина, тирозина, фенилаланина на фоне снижения сумм кислых аминокислот и содержания глутамин, что свидетельствует о специфическом влиянии этого соединения в почках в первую очередь на процессы реабсорбции аминокислот, преобразования азотсодержащих соединений и энергетиче-

ский обмен.

Список литературы

1. **Характер Ж.З.** Действие туберкулоstaticких препаратов на углеводно-фосфорный обмен в печени и легких, заражениях туберкулезом животных // *Вопр. мед. хим.*, 1968. — Т. 14. — № 6. — С. 601-605.

2. **Fau D.** Imbalance through lysine excess and correction by a threonine supplement, as a function of nutritional status // *Ann. Nutr. Aliment.*, 1975. — V. 29. — № 4. — P. 321-335.

3. **Li J.Y.** Sequential changes of free amino acid pool in burned rabbits // *Zhonghua Zh.*, 1991. — V. 7. — № 3. — P. 208-211.

4. **Нечипоренко Н.А., Нефедов Л.И., Климович И.И.** Изменение белкового обмена и фонд свободных аминокислот при раке мочевого пузыря // *Вопр. онкол.*, 1990. — Т. 36. — № 10. — С. 1201-1205.

5. **Григорян В.Г., Киروشка В.С.** Влияние ПАСК и пиразинамида на некоторые показатели обмена белка в митохондриях печени морских свинок // *Вопр. мед. хим.*, 1973. — Т. 19. — № 5. — С. 480-482.

6. **Marks D.B.** *Biochemistry.* / Ed. Williams &

Wilkins, Baltimore, 1994. — P. 234-249.

7. **Shennan D.B., Thompson J., Gow I.F. et al.** L-leucine transport in human breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231): kinetics, regulation by estrogen and molecular identity of the transporter // *Biochem. Biophys. Acta*, 2004. — V. 1664. — № 2. — P. 206-216.

8. **Dimitrova C.R., DeGroot K., Myers A.K. et al.** Estrogen and homocysteine // *Cardiovascular Res.*, 2002. — 53. — P. 577-588.

9. **Сливка Ю.И.** Сравнительная характеристика гепатотоксичности изониазида, рифампицина и пиразинамида // *Фармакол. Токсикоз.*, 1989. — Т. 52. — № 4. — С. 82-85.

10. **Lacroix C. et al.** // 1988. — V. 1. — № 9. — P. 807-811.

11. **Chung H.C., Kim S.H., Lee M.G. et al.** Increase in urea in conjunction with L-arginine metabolism in the liver leads to induction of cytochrome P450 2E1 (CYP2E1): the role of urea in CYP2E1 induction by acute renal failure // *Drug Metab. Dispos.*, 2002. — V. 30. — № 6. — P. 739-746.

Материал поступил в редакцию 11.01.06.

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

EFFECTS PRODUCED BY DIFFERENT DOSES OF PIRAZINAMIDE ON THE KIDNEY POOL OF FREE AMINO ACIDS

Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

In kidneys of rats at exposure to pirazinamide it occurs a dose-dependent increase of the sum of bibasic amino acids, increased ratio of essential and non-essential amino acids and increased concentration of lysine, histidine, ornithine, leucine, tyrosine, phenylalanine with a simultaneous decrease of the sum of acidulous amino acids and content of glutamine, which gives evidence that this compound produces a specific effect in kidneys and in the first place on processes of reabsorption of amino acids, transformation of nitrogen-containing substances and energy metabolism.

УДК 616.24-036.12-085.032.23-092.9

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

ПРИМЕНЕНИЕ АЭРОЗОЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

ГУ Институт токсикологии Минздравсоцразвития РФ, С.-Петербург

Представлены экспериментальные материалы по изучению эффективности ингаляционного применения новой рецептуры на основе перфторуглеродов при хронических неспецифических заболеваниях легких, показана её эффективность при данной патологии.

Ключевые слова: перфторан, недифен, сальбутамол, хроническое неспецифическое заболевание легких.

Введение. Проблема лечения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) является весьма актуальной [5]. Это связано не только с широким распространением простудных и аллер-

гических заболеваний бронхолегочного аппарата, но и с возрастающим загрязнением атмосферного воздуха промышленными поллютантами (пыль, аэрозоли, вредные промышленные газы) [1].

На основании данных литературы 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 местно-анестезирующего и антибактериального средства; сальбутамол – в качестве бронхолитика и средства, улучшающего микроциркуляцию в легких и активатора легочных сурфактантов [2, 3, 4, 6].

Материалы и методы исследований. Моделирование хронических неспецифических заболеваний легких на крысах осуществляли комплексным хроническим ингаляционным воздействием пыли и длительной сенсибилизацией подкожным введением сывороточного альбумина.

Для запыления животных использовали мелкодисперсную растительную пыль комбикорма. Динамическое ингаляционное воздействие пылью осуществляли на протяжении 2 месяцев ежедневно по 4 часа в стандартных камерах производства Казанского СКТБ-МПФ объемом 100 л.

Каждая экспериментальная группа включала по 10 крыс одного пола средней массы 180–200 г. Комбикорм предварительно растирали до мелкопылевой дисперсности (типа пудры). Подача воздуха в камеры составляла 60 л/мин. С помощью пылевых распылителей марки РПВ в каждой камере достигали концентраций пыли, приблизительно равных 10 мг/м³, которые контролировали гравиметрически путем взвешивания фильтров марки ФП с рабочей площадью 10 см² после прохождения воздуха через фильтр со скоростью 20 л/мин в течение 20 мин.

Для усиления сенсибилизации с целью провоцирования бронхиальной обструкции животным опытных и контрольной групп осуществляли подкожное введение сывороточного альбумина в дозе 0,1 мг/кг с 1 по 45 день затравки с интервалом в 2 суток. Группе интактных крыс, ежедневно помещаемых на 4 ч в камеру без запыления, подкожно вводился физиологический раствор в том же объеме – 0,1 мл/100 г. На 46 день сенсибилизации животные всех групп, исключая интактных, подвергались ингаляционному воздействию аэрозоля сывороточного альбумина в концентрации 0,5 мг/м³ в течение 5 мин. Это сопровождалось развитием практически у всех крыс выраженной экспираторной одышки. Если контакт с антигеном не прекращали, то животные могли погибнуть в камере в течение 20 мин в асфиктических судорогах. Поэтому сразу после 5 минутного ингаляционного воздействия сывороточным альбумином крысы, кроме контрольных и интактных, подвергались лечебным ингаляциям глютовентом и препаратами сравнения (контрольных крыс просто извлекали из каме-

ры). В дальнейшем на протяжении оставшихся 15 дней эксперимента эти группы животных после 4-часовой затравки пылью комбикорма подвергали 15-минутным лечебным ингаляциям, которые повторяли также в конце рабочего дня.

Все группы животных были рандомизированы по полу и массе и пронумерованы:

- интактная (n = 10);
- контрольная (n = 20) – запыление + сенсибилизация;
- опытная (n = 10) – запыление + сенсибилизация + перфторан, педифен, сальбутамол;
- опытная (n = 10) – запыление + сенсибилизация + перфторан, педифен;
- опытная (n = 10) – запыление + сенсибилизация + перфторан, сальбутамол.

В ходе эксперимента оценивали выживаемость, общее состояние и поведение животных, потребление ими корма и воды, динамику массы тела (еженедельное взвешивание на весах ВЛР-500).

В процессе лечения контролировали уровень бронхиальной обструкции и другие показатели дыхания по пневмотахограмме.

В конце эксперимента состояние паренхимы легких оценивали по следующим показателям:

- соотношение в бронхоальвеолярных смывах (БАС) альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) по Б.А. Кацнельсону;
- активность легочных сурфактантов БАС по величине поверхностного натяжения (ПН);
- величина ВКЛ;
- содержание в гомогенатах тканей легких МДА, АК, Г-SH;

- морфологическая и гистологическая картина (легкие фиксировали в 15% формалине и заливали в парафин; срезы окрашивали гематоксилин-эозином).

Интенсивность аллергического и воспалительного процессов в легких оценивали, анализируя венозную кровь, которую получали пункцией хвостовой вены крыс до их декапитации в конце эксперимента. Определялись следующие показатели:

- активность кислой и щелочной фосфатаз (КФ, ШФ), содержание общего белка с помощью наборов Био-Ла-Тест чешской фирмы «Ла-хема»;
- белковые фракции – электрофорезом на бумаге; ц-реактивный белок (СРБ); сиаловые кислоты; скорость оседания эритроцитов (СОЭ); содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу общепринятыми методами.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и обсуждение. Результаты экспериментов представлены в табл. Они демонстрируют высокую эффективность ингаляционного применения нового препарата.

Прежде всего, необходимо отметить, что в экспериментальной группе без лечения 6 из 20 животных погибли в ходе опыта, также пало 2 животных из 10 в группе с перфтораном без сальбутамола и 1 животное из 10 – в группе с перфтораном без педифена. При вскрытии у всех животных были обнаружены признаки сливных бронхопневмоний, как правило, в обоих легких.

В группе животных, не получавших ингаляционной терапии, все показатели, характеризующие состояние бронхов и легких, свидетельствовали об активном течении воспалительного и аллергического процессов, выраженными были бронхообтурация, клеточные и метаболические сдвиги. При просмотре гистологических препаратов легких наблюдали полнокровие сосудов всех калибров, одиночные кровоизлияния, мелкоочаговый отек, воспалительные инфильтрации. Просвет мелких и средних бронхов был сужен, слизистая бронхов имела фистончатый вид.

Животные, получавшие ингаляции рецептуры, практически не отличались от интакт-

ных особей. Показатели, характеризующие состояние бронхолегочного аппарата, возвращались к нормальным величинам: ликвидировалась бронхообтурация, уменьшалось количество НЛ и возрастало количество АМ, повышалась активность сурфактантной системы легких (уменьшалось ПНБАС), увеличивалась активность антирадикальной системы, а прооксидантные эффекты нивелировались. Это подтверждалось и гистологическими данными: у животных практически отсутствовали структурные изменения легких.

Следует отметить, что исключение из рецептуры сальбутамола отрицательно сказывалось на ее эффективности: показатели бронхолегочной системы практически не отличались от таковых в группе без лечения. Это подтверждалось морфологическими и гистологическими данными. Остальные компоненты рецептуры, перфторан и педифен, не могут заменить сальбутамол, но усиливают его эффект.

Следовательно, ингаляционное применение рецептуры оказалось эффективным при экспериментальном моделировании ХНЗЛ.

Таблица

Показатели, характеризующие состояние бронхо-легочной системы экспериментальных животных, при моделировании ХНЗЛ и применении различных схем ингаляционной терапии, М±п

Показатель и единицы измерения	Экспериментальная группа животных				
	1 (n = 10)	2 (n = 20)	3 (n = 10)	4 (n = 10)	5 (n = 10)
Выживаемость, пало/всего	0/10	6/20	0/10	2/10	1/10
Масса тела, г	220±10	190±15*	220±10	195±10*	200±10
Показатель бронхообструкции, вдох/выдох	0,65±0,05	0,44±0,06*	0,71±0,08	0,48±0,07*	0,59±0,08
Отношение НЛ/АМ	0,54±0,11	2,16±0,45*	0,64±0,12	1,47±0,33*	0,56±0,12
ПН _{БАС} , мН/м	20,2±0,4	56,2±1,2*	21,4±0,8	48,5±1,5*	20,8±1,2
ВКЛ, мл/100 г массы тела	6,5±0,5	9,5±0,5*	6,8±1,2	8,6±0,4*	7,2±0,4
МДА, нмоль/мг белка	3,65±0,72	6,62±0,46*	3,72±0,58	5,14±0,81*	4,48±0,25
АК, мкг/мг белка	4,12±0,34	2,13±0,52*	4,44±0,35	2,28±0,46*	3,96±0,48
Г-СН, мкг/мг белка	5,16±0,45	2,18±0,44*	5,56±0,62	2,48±0,27*	4,12±0,18
КФ, мккат/л	0,75±0,11	2,01±0,28*	0,81±0,17	1,26±0,27*	1,12±0,17*
ШФ, мккат/л	0,68±0,12	1,46±0,24*	0,72±0,08	1,11±0,07*	0,84±0,13
Общий белок сыворотки, г/л	64±2	60±4	62±2	60±3	65±5
Альбумины, г/л	41±5	28±3*	40±4	36±2	38±3
Глобулины, г/л	23±3	32±2*	22±3	24±5	27±4
СРБ, ±	-	+++	-	++	±
Сиаловые кислоты, ммоль/л	1,65±0,25	4,27±0,45*	1,84±0,27	3,16±0,81*	2,12±0,17*
СОЭ, мм/ч	4,1±0,2	12,2±0,3*	4,3±0,5	8,1±0,3*	5,3±0,5
Лейкоциты, 10 ⁹	7,6±0,7	13,4±0,3*	7,8±0,5	9,3±0,5*	8,4±0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	13±2	5±1	11±2	6±2*	10±1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2±1	7±1	2±1	5±1*	3±1
Лимфоциты, %	72±4	51±3*	70±5	62±3*	65±5
Эозинофилы, %	3±1	9±2*	4±1	7±1*	6±2*

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

Заключение. На модели хронического неспецифического заболевания легких (хроническая заправка пылью комбикорма) продемонстрирована лечебно-профилактическая эффективность рецептуры (перфторан, педифен, сальбутамол) по предотвращению приступов бронхообструкции и развития воспалительных изменений в легких.

Список литературы

1. *Вредные вещества в промышленности. Справочник. Т. 3. Неорганические и элементоорганические соединения.* — Л.: Химия, 1977. — 608 с.
2. *Кокосов А.Н. Ингаляционные методы лечения. Рук-во для врачей. Т. 1.* — М.: Медицина, 1989. — С. 537-544.

3. *Ромоданов А.П. и др. Перфторан при внутричерепной гипертензии и отеке-набухании головного мозга // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии.* — Пушкино, 1993. — С. 63-69.

4. *Усенко Л.В., Белоярцев Ф.Ф. и др. RU 2049464, приоритет от 01.08.1988 г.*

5. *Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия.* — СПб: Нордмед-Издат, 1998. — С. 688.

6. *Thomas S.R. et al. Perfluorocarbon compound aerosols for delivery to the lung as potential ^{19}F magnetic resonance reports of regional pulmonary pO₂ // 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

PERFLUOROCARBON-BASED MEDICINAL AEROSOL USED AT EXPERIMENTAL CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES

State-owned Toxicology Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, St. Petersburg

Experimental data are reported on investigation of inhalation uptake effectiveness of a new perfluorocarbon-based prescription at chronic non-specific lung diseases. Its efficacy is proven for the given pathology.

УДК 597.554.3:575.854+538:597.554.3

И.Л.Голованова, Ю.Г.Изюмов, Ю.В.Чеботарева, М.Г.Таликина

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАЗДЕЛЬНОГО И СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ ХЛОРОФОСА И ПЕРЕМЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ В ПЕРИОД ЭМБРИОГЕНЕЗА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИДРОЛИЗА УГЛЕВОДОВ У СЕГОЛЕТКОВ ПЛОТВЫ

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

При изучении отдаленных последствий раздельного и сочетанного действия переменного электромагнитного поля (ПеЭМП) частотой 500 Гц и низких концентраций хлорофоса ($1 \cdot 10^{-2}$ мг/л) в период раннего онтогенеза установлены разнонаправленные изменения линейно-всогового роста, а также активности пищеварительных карбогидраз и кинетических характеристик гидролиза ди- и полисахаридов у сеголетков плотвы *Rutilus rutilus* (L.). При сочетанном действии ПеЭМП и хлорофоса выявлено наибольшее снижение общей амилолитической активности и фермент-субстратного сродства, свидетельствующее об уменьшении эффективности начальных этапов переваривания углеводов в кишечнике сеголетков плотвы.

Ключевые слова: переменное электромагнитное поле, хлорофос, плотва, пищеварительные карбогидразы.

Введение. В условиях глобального антропогенного загрязнения многие водоемы и обитающие в них гидробионты подвержены действию различных загрязняющих веществ, в том числе хлор- и фосфорорганических соединений. Хлорофос, промышленный яд с энзиматическим и нервно-паралитическим действием, ранее применялся в рыбоводстве главным образом для борьбы с эктопаразитами рыб [16]. Исследования последних десятилетий показали, что это вещество вызывает нарушение нормальной функ-

ции различных органов и систем, изменяя поведение, рост, развитие и иммунный статус рыб [1, 13]. На примере плотвы установлено, что последствия кратковременного действия хлорофоса в период раннего индивидуального развития приводят к изменению выживаемости и линейно-всогового роста особей, ряда функциональных характеристик половых желез и пищеварительных гидролаз кишечника, значительным онтогенетическим нарушениям у развивающегося потомства [1, 7, 8].

Хорошо известно, что в условиях естественных водоемов действие одного фактора часто сочетается с действием других подобных или отличающихся по природе агентов. Так, постоянное наличие электромагнитных полей, создаваемых воздушными и подводными линиями электропередач на некоторых участках акваторий, может оказывать различные эффекты на биоту водоемов, а также изменять действие присутствующих в водной среде токсикантов. В настоящее время большая часть исследований по действию переменных электромагнитных полей выполнена на млекопитающих, птицах, насекомых или микроорганизмах [12, 14, 15]. Данных, полученных на гидробионтах, особенно в условиях *in vivo*, крайне мало [3, 4, 5, 11, 17]. Работы по комплексному действию хлорофоса и электромагнитного поля на функционирование пищеварительной системы рыб в настоящее время отсутствуют.

Цель настоящей работы заключалась в изучении отдаленных последствий раздельного и сочетанного воздействия агентами химической (хлорофос) и физической (переменное электромагнитное поле) природы в период эмбриогенеза на эффективность гидролиза углеводов в кишечнике сеголетков плотвы *Rutilus rutilus* (L).

Материал и методы исследования. Работа выполнена на прудовой базе Института биологии внутренних вод в 2005 г. Для опытов использовали осемененную икру от производителей, выловленных в мае на нерестилище Рыбинского водохранилища. Осеменение икры проводили сухим способом, через 7–10 мин после осеменения икру (около 2 тыс. для каждого из вариантов) сеяли в кристаллизаторы с речной водой. После набухания и приклеивания воду меняли или заливали раствор хлорофоса. В первом варианте опыта

икру подвергали действию хлорофоса в концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ мг/л, во втором – переменных электромагнитных волн с частотой 500 Гц, величина индукции 150 мТ. Переменное электромагнитное поле (ПеЭМП) создавали генератором ГЗ-102 и индукционной катушкой Гельмгольца. В третьем варианте опыта исследовали совместное действие хлорофоса в концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ мг/л и ПеЭМП с частотой 500 Гц. Воздействие хлорофосом и (или) ПеЭМП продолжалось в течение 60 ч от момента оплодотворения. Затем воздействию ПеЭМП прекратили, а растворы хлорофоса заменили речной водой. Контролем служила икра, инкубируемая в таких же кристаллизаторах с речной водой. Приготовление растворов хлорофоса на речной воде и их смену, а также смену воды в контроле и вариантах опыта с ПеЭМП проводили раз в сутки. После рассасывания желточного мешка личинок выпустили в однотипные выростные пруды с естественной кормовой базой, в которых они находились до середины сентября.

По завершении опыта рыб обездвигивали, перерезая позвоночник, затем определяли длину и массу тела, а также длину и массу кишечника. Для приготовления ферментативно-активных препаратов слизистую оболочку кишечника от 20 рыб гомогенизировали, добавляя охлажденный до 2–4°С раствор Рингера для холоднокровных животных (110 мМ NaCl, 1,9 мМ KCl, 13 мМ CaCl₂, рН 7,4) в соотношении 1:9. Растворы субстратов (0,28–7,2%-ный крахмал и сахароза в концентрации 12,5–200 ммоль/л) готовили на том же растворе Рингера. Растворы ферментативно-активного препарата и субстрата инкубировали в течение 30–60 мин при температуре 20°С, рН 7,4.

Общую амилолитическую активность (суммарная активность α -амилазы КФ 3.2.1.1, глю-

Таблица

Морфо-физиологические и физиолого-биохимические показатели (M±m) плотвы в контрольной и опытных группах, n = 20

Показатель	Контроль	Действующий фактор		
		ПеЭМП	хлорофос	ПеЭМП + хлорофос
Длина тела, см	7,27±0,07	7,84±0,07 (+)*	7,33±0,08 (=)	6,80±0,06 (-)*
Масса тела, г	7,14±0,22	9,02±0,22 (+)*	7,27±0,23 (=)	5,56±0,13 (-)*
Длина кишки, см	7,85±0,20	9,29±0,27 (+)*	8,10±0,21 (+)	7,04±0,24 (-)*
Масса кишки, см	0,72±0,07	0,84±0,04 (+)	0,57±0,05 (-)	0,45±0,03 (-)*
Общая амилолитическая активность, мкмоль/(г·мин)	41,14±3,24	37,90±0,43 (-)	33,71±2,96 (-)	29,90±1,39 (-)*
K _{тн} гидролиза крахмала, г/л	2,35±0,09	2,30±0,08 (=)	4,52±0,33 (+)*	4,12±0,15 (+)*
V _{max} гидролиза крахмала, мкмоль/г·мин	48,36±2,61	44,30±1,67 (=)	46,25±1,36 (=)	50,29±1,56 (=)
Активность сахаразы, мкмоль/(г·мин)	1,42±0,03	2,20±0,02 (+)*	1,80±0,02 (+)*	1,93±0,03 (+)*
K _{тн} гидролиза сахарозы, ммоль/л	6,88±0,47	9,17±0,44 (+)*	8,61±0,27 (+)*	11,77±0,60 (+)*
V _{max} гидролиза сахарозы, мкмоль/г·мин	1,78±0,07	2,62±0,17 (+)*	2,44±0,11 (+)*	2,61±0,10 (+)*

Примечание. В скобках указан эффект: (+) – позитивный, (-) – негативный, (=) – близкий к контролю; M±m – среднее значение показателя и его ошибка; * – различия показателей статистически достоверны по сравнению с контролем при p < 0,05

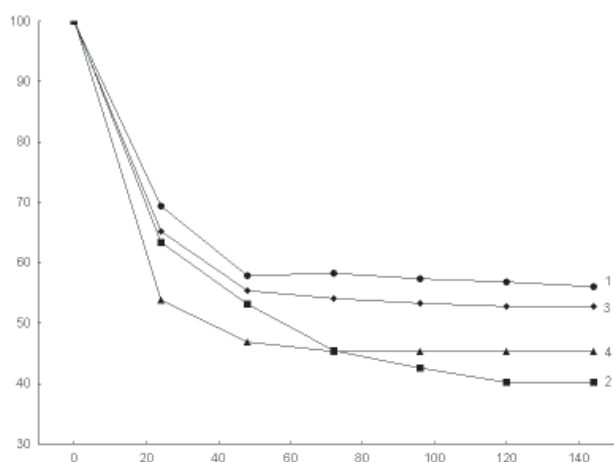


Рис. Динамика отхода икры во время инкубации

По оси абсцисс – время от начала инкубации, часы; по оси ординат – процент живых икринок. 1 – контроль, 2 – ПеЭМП, 3 – хлорофос, 4 – ПеЭМП + хлорофос

коамилазы КФ 3.2.1.3 и ферментов группы мальтаз КФ 3.2.1.20), а также активность сахаразы КФ 3.2.1.48 оценивали по приросту гексоз методом Нельсона в модификации Уголева и Иезуитовой [9]. Активность ферментов в суммарных пробах гомогената определяли в пяти повторностях и выражали в микромолях продуктов реакции, образующихся за 1 мин инкубации в расчете на 1 г влажной массы ткани (мкмоль/г·мин). Кинетические характеристики гидролиза крахмала и сахарозы – значения кажущейся константы Михаэлиса (K_m) и максимальной скорости реакции (V_{max}) определяли графическим методом Лайнуивера-Берка, строя для каждой повторности графики зависимости ферментативной активности от концентрации субстрата в координатах двойных обратных величин. Средние значения K_m и V_{max} рассчитывали на основании данных пяти повторностей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Excel и Statistica for Windows 5.0.

Результаты и обсуждение. При выбранных режимах воздействия повреждающий эффект тестируемых факторов проявился уже в конце эмбриогенеза. На рисунке представлена выживаемость икры за период от начала осеменения до начала выклева личинок. В контрольном варианте опыта процент живых икринок достоверно выше, чем в любом варианте воздействий. Минимальная выживаемость икры отмечена в вариантах опыта с присутствием ПеЭМП.

Специфика линейно-весового роста подопытных сеголетков проявилась в диаметрально противоположных пролонгированных ответах – стимулирующем в опытах с ПеЭМП и угнетающем в опытах с сочетанным действием ПеЭМП и хлорофоса. В каждом из указанных вариантов развившаяся молодь плотвы имела близкие сред-

ние значения длины и массы тела, а также длины и массы кишечника, достоверно отличающиеся от таковых в контроле. В то же время действие одного лишь хлорофоса не вызывало достоверных изменений линейно-весовых показателей развивающейся молоди плотвы, что хорошо согласуется с результатами проведенных ранее экспериментов [2].

Уровень активности исследованных ферментов в кишечнике сеголетков плотвы в контроле и опыте в 2–4 раза превышает аналогичный показатель у одновозрастной молоди плотвы из Рыбинского водохранилища [10]. Это свидетельствует о высокой функциональной активности пищеварительной системы у подопытных рыб и удовлетворительной кормовой базе в выростных прудах. Общая амилолитическая активность в слизистой оболочке кишечника сеголетков плотвы достоверно снижается на 27% от контроля лишь в варианте опыта с совместным действием ПеЭМП и хлорофоса, в то время как активность сахаразы достоверно возрастает во всех вариантах опыта (табл.). Максимальное увеличение активности сахаразы на 55% от контроля отмечено при действии ПеЭМП, минимальное – на 27% в опытах с хлорофосом. Значения K_m гидролиза крахмала достоверно возрастают (свидетельствуя о снижении фермент-субстратного сродства) лишь в вариантах опыта с хлорофосом и ПеЭМП + хлорофос на 92 и 75% соответственно, K_m гидролиза сахарозы – во всех вариантах опыта, причем максимальное увеличение на 71% от контроля отмечено при совместном действии изученных факторов. Значения V_{max} гидролиза крахмала фактически не изменяются, V_{max} гидролиза сахарозы – достоверно возрастают во всех вариантах экспериментальных воздействий.

Интересно отметить, что уровень активности исследованных ферментов и характер его изменения при раздельном действии ПеЭМП и хлорофоса в целом близки таковым у сеголетков плотвы из проведенных ранее экспериментов 2004 г. [2, 4]. Некоторые различия, в частности, достоверное снижение линейно-массовых размеров рыб при действии ПеЭМП и уменьшение значений кажущейся K_m гидролиза крахмала при действии хлорофоса в более ранних экспериментах, могут быть обусловлены различным временем экспозиции к указанным агентам. Так, в 2004 г. экспозиция зародышей в токсических средах продолжалась до стадии подвижного эмбриона, в опыте с ПеЭМП – до их массового вылупления, что при температуре инкубации 17–19°C составило 54 и 82 ч соответственно. В экспериментах 2005 г. экспозиция продолжалась в течение 60 ч от момента оплодотворения во всех вариантах опыта.

У большинства костистых рыб, в том числе и у карповых, амилолитическая активность в период эмбриогенеза чрезвычайно низка и увеличи-

вается лишь после резорбции желточного мешка и перехода на экзогенное питание, что совпадает с началом функционирования поджелудочной железы [6]. Разнонаправленные эффекты воздействия ПЭМП и хлорофоса в период эмбриогенеза плотвы на общую амилолитическую активность (отражающую суммарную активность α -амилазы, глюкоамилазы и мальтазы) и активность сахаразы (маркерного фермента мембранного пищеварения) у сеголетков, могут быть связаны с неодинаковым влиянием испытанных факторов внешней среды на процессы синтеза панкреатических и собственно кишечных ферментов. Кроме того, специфика задержанных ответов может быть обусловлена временными различиями становления функциональной активности указанных карбогидраз.

Заключение. Отдаленные последствия раздельного и сочетанного действия ПЭМП и хлорофоса в период раннего индивидуального развития проявляются в разнонаправленных изменениях линейно-весаго роста сеголетков, активности пищеварительных карбогидраз и кинетических характеристик гидролиза ди- и полисахаридов в кишечнике плотвы. Воздействие ПЭМП вызывает достоверное увеличение, а в сочетании с хлорофосом — достоверное снижение морфометрических показателей сеголетков плотвы. Максимальное уменьшение фермент-субстратного сродства и общей амилолитической активности выявлены при комплексном действии ПЭМП и хлорофоса. Активность сахаразы, а также значения кинетических характеристик гидролиза сахарозы достоверно повышаются во всех вариантах опыта, особенно при действии ПЭМП. Увеличение значений кажущейся K_m гидролиза крахмала и сахарозы (снижение фермент-субстратного сродства), а также снижение уровня общей амилолитической активности свидетельствуют об уменьшении эффективности начальных этапов переваривания углеводов в кишечнике сеголетков плотвы при действии низкочастотного ПЭМП и низких концентраций хлорофоса. Предполагается, что разнонаправленные неспецифические изменения активности пищеварительных карбогидраз в результате пролонгированного эффекта воздействий физических и химических агентов в определенной мере обусловлены различным влиянием исследованных факторов на процессы синтеза панкреатических и собственно кишечных ферментов.

Список литературы

1. **Глубоков А.П.** Рост трех видов рыб в ранние периоды онтогенеза в норме и в условиях токсического воздействия // *Вопр. ихтиологии*, 1990. — Т. 39. — № 1. — С. 137-143.
2. **Голованова И.Л., Таликина М.Г.** Влияние низких концентраций хлорофоса в период раннего индивидуального развития на пищеварительные кар-

богидразы сеголетков плотвы *Rutilus rutilus* // *Вопр. ихтиологии*, 2006. — Т. 46. — № 2. — С. -.

3. **Грефнер И.М., Яковлева Т.Л., Борейша И.К.** Влияние электромагнитного излучения на развитие головастика травяной лягушки (*Rana temporaria* L.) // *Экология*, 1998. — № 2. — С. 154-155.

4. **Котикова А.С., Ивченко Е.В., Голованова И.Л. и др.** Влияние физических и химических факторов в период эмбриогенеза на активность пищеварительных карбогидраз плотвы и их чувствительность к действию тяжелых металлов // *Современные проблемы биологии, экологии, химии: Регион. сб. науч. трудов / Под ред. В.Н. Казина и др.* — Ярославль, 2005. — С. 103-110.

5. **Малинина Ю.А., Далечина И.Н., Донецкая В.В. и др.** Оценка влияния электромагнитного излучения промышленной частоты на гидроценозы малых рек // *Экосистемы малых рек: биоразнообразие, экология, охрана: Тез. докл. 2 Всерос. конф.* — Борок, 2004. — С. 56-57.

6. **Остроумова И.Н., Дементьева М.А.** О начале функционирования поджелудочной железы в пищеварительном процессе личинок карпа *Cyprinus carpio* L. // *Вопр. ихтиологии*, 1981. — Т. 17. — № 3. — С. 302-305.

7. **Таликина М.Г., Изюмов Ю.Г., Касьянов А.Н. и др.** Влияние токсических веществ в период эмбриогенеза на выживаемость, линейно-весовые показатели и формирование гонад сеголеток плотвы *Rutilus rutilus* // *Вопр. ихтиологии*, 1999. — Т. 39. — № 3. — С. 401-409.

8. **Таликина М.Г., Изюмов Ю.Г., Чеботарева Ю.В.** Отдаленные ответы сеголеток плотвы *Rutilus rutilus* на действие низких концентраций хлорофоса в период раннего индивидуального развития // *Вопр. ихтиологии*, 2005. — Т. 45. — № 4. — С. 511-517.

9. **Уголев А.М., Иезутова Н.Н.** Определение активности инвертазы и других дисахаридаз // *Исследование пищеварительного аппарата у человека.* — Л.: Наука, 1969. — 192 с.

10. **Уголев А.М., Кузьмина В.В.** Пищеварительные процессы и адаптации у рыб. — СПб.: Гидрометеоиздат, 1993. — 238 с.

11. **Усанов А.Д.** Исследование влияния переменного магнитного и электрического полей на живые организмы и водную среду с использованием дафний в качестве биоиндикаторов // *Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук.* — Саратов, 2004. — 15 с.

12. **Chernoff N., Rogers J.M., Kavet R.** A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields // *Toxicology*, 1992. — V. 74. — № 2-3. — P. 91-126.

13. **Ferrando M.D., Sanho E., Angrey-Moliner E.** Comparative acute toxicities of selected pesticides to *Anguilla anguilla* // *J. Environ. Sci. Health. Part B*, 1991. — V. 26. — № 5-6. — P. 491-498.

14. **Juutilainen J.** Effects of low-frequency magnet-

ic fields on embryonic development and pregnancy // *Scand. J. Work Environ. Health*, 1991. — № 17 (3). — P. 149-158.

15. **McCann J., Dietrich F., Rafferty Ch.** The genotoxic potential of electric and magnetic fields: an update // *Mutation Research*, 1998. — V. 411. — № 2. — P. 45-86.

16. **Nakahara T., Takase I., Yosshimoto Y.** Residues

of trichlorfon in ell and carp // *J. Pestic. Sci.*, 1973. — V. 1. — № 2. — P.75-76.

17. **Skauli K.S., Reitan J.B., Walther B.T.** Hatching in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to a 50 Hz magnetic field // *Bioelectromagnetics*, 2000. — V. 21. — № 5. — P. 407-410.

Материал поступил в редакцию 23.01.06.

I.L.Golovanova, Yu.G.Izyumov, Yu.V.Chebotaryova, M.G.Talikina

DELAYED EFFECTS OF SEPARATE AND JOINED IMPACT OF TRICHLOROFON AND ALTERNATING ELECTROMAGNETIC FIELD ON EFFECTIVENESS OF HYDROCARBON HYDROLYSIS DURING EMBRYOGENESIS IN *RUTILUS RUTILUS* (L.)

I.D. Papanin Institute of Inland Waters Biology, Russian Academy of Sciences, Borok

While studying delayed effects of separate and joined exposure to 500 Hz alternating electromagnetic field and a low concentration of trichlorfon ($1 \cdot 10^{-2}$ mg/l) during the period of early ontogenesis, the following was established in *Rutilus rutilus* (L.): unequal direction of changes in linear-weight growth, as well as in activity of digestive carbohydrases and hydrolysis kinetic characteristics of di- and polysaccharides. At joined exposure to the alternating magnetic field and trichlorofon it was found out the greatest decrease of general amylolytic activity and of enzyme-substrate affinity which indicates a decreased effectiveness of early stages digestion of hydrocarbons in *Rutilus rutilus* (L.) intestine.

УДК 613.62(063)(73)

К.К.Сидоров

АМЕРИКАНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВЕННЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ГИГИЕНИСТОВ (ACGIH): ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

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

Проведен ретроспективный анализ деятельности Американской конференции правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH) с момента ее создания до настоящего времени. Приводится сравнение величин TLV и российских ПДК химических соединений для воздуха рабочей зоны с 1962 по 2005 гг.

Ключевые слова: Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов, TLV, ПДК.

Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH) как частная ассоциация была создана в 1938 г. с целью восполнения недостаточности мер, принятых в свое время общественными организациями США для защиты здоровья работающих в химической промышленности [1]. С момента своей организации ACGIH для обозначения допустимого содержания химических веществ в воздухе пользовалась аббревиатурой МАК (максимально допустимая концентрация) и лишь после 1953 г. определила столь привычное для настоящего времени понятие и аббревиатуру TLV, которая в дальнейшем получила статус зарегистрированной торговой марки — TLV®. Впервые перечень TLV был опубликован по данным H.Smyth [2] в 1956 г. и содержал 238 наименований химических соединений. Справедливости ради надо отметить, что

первый перечень МАК на территории США был опубликован в 40-х годах прошлого века в виде «Массачусетского закона о безопасных концентрациях распространенных токсических веществ, применяемых в промышленности».

Из года в год ACGIH в преамбуле к перечню TLV предупреждает, что величины TLV не являются обязательными нормативами, а носят рекомендательный статус. TLV должны, по утверждению ACGIH, применяться только специалистами и не использоваться в странах, условия труда и технологические процессы которых отличаются от таковых в США. Однако рекомендации ACGIH относительно статуса TLV в свое время были проигнорированы местными, региональными властями США и рядом зарубежных стран в следствии чего величины TLV-ACGIH получили широкое распространение [1].

Многие рекомендации ACGIH были включены в федеральные и/или государственные уставы, регистры США и даже законы, что способствовало авторитету этой организации. Так, Администрация по безопасности профессионального труда и здоровья (OSHA) в 1971 г. включила в федеральный стандарт 29 CFR 1910.1000 [9] в качестве официальных американских стандартов PEL (допустимый уровень экспозиции) для воздуха рабочей зоны значительное количество TLV из перечня ACGIH от 1968 г.

Начиная с 1976 г. [3] ACGIH с учетом харак-

тера воздействия химических соединений на организм работающих выделила 3 категории TLV:

1. TLV-TWA – средневзвешенная во времени концентрация;

2. TLV-STEL – концентрация для краткосрочного воздействия;

3. TLV-C – «потолочная» величина, превышение которой не допускается даже для краткосрочных воздействий.

ACGIH считает, что хотя воздействие веществ на уровне TLV не может стать причиной серьезного нарушения здоровья у большинства рабо-

Таблица

Сопоставление TLV-ACGIH, опубликованных за период с 1962 по 2005 гг., с российскими ПДК аналогичных веществ для воздуха рабочей зоны

Вещество, № CAS	ACGIH, TLV, мг/м ³			РФ, ПДК, мг/м ³		
	1962 г.	2005 г.	разница	1963 г.	2003 г.	разница
Акролеин, 107-02-8	1,2	0,2 (с)	-6	0,7	0,2	-3,5
Альдрин, 309-00-2	0,25	0,25	0	0,01	0,03/0,01	0
Аммиак, 7664-41-7	70	24/17	≈4	20	20	0
Анилин, 62-53-3	19	7,6	-2,5	3	0,3/0,1	-30
Арсин, 7784-42-1	0,2	0,15	-1,3	0,3	0,1	-3
Ацетальдегид, 75-07-0	360	45 (с)	-8	5	5	0
Ацетон, 67-64-1	2400	1780/1187	≈2	200	800/200	0
Бензол, 71-43-2	80	8/1,6	-50	20	15/5	-4
1,3-Бутадиен 106-99-0	2200	4,4	-500	100	100	0
Бутилацетат, 123-86-4	950	950/712	1,3	200	200/50	-4
Винилхлорид, 75-01-4	1300	2,5	-520	30	5/1	-30
ДДТ, 50-29-3	1	1	0	0,1	0,1	0
Дильдрин, 60-57-1	0,25	0,25	0	0,01	0,01	0
Диэтиламин, 109-89-7	75	44/14	-5,3	30	30	0
Диметиламин, 124-40-3	75	27/9	-8,3	1	1	0
Диметилформамид, 68-12-2	60	30	-2	10	10	0
Динитробензол (все изомеры)	1	1	0	1	3/1	0
Карбофос (малатион), 121-75-5	15	1	-15	0,5	1,5/0,5	0
Ксилол (все изомеры), 1330-20-7	870	651/434	-2	50	150/50	0
Метанол, 67-56-1	260	327/260	0	50	15/5	-10
Озон, 10028-15-6	0,2	0,39-0,09*	-2,2	0,1	0,1	0
Пиридин, 110-86-1	15	3,2	-4,7	5	5	0
Ртуть металлическая, 7439-97-6	0,1	0,025	-4	0,01	0,01/0,005	-2
Свинец и его неорганич. соединения, 7439-92-1	0,2	0,05	-4	0,01	-/0,05	+5
Тетрагидрофуран, 109-99-9	590	294/147	-4	100	100	0
Тиофос(паратион), 56-38-2	0,1	0,05	-2	0,05	0,05	0
Толуол, 108-88-3	750	188	≈4	50	150/50	0
Углерода оксид, 630-08-0	110	28	-3,9	20	20	0
Уксусная кислота, 64-19-7	25	36/24	≈1	5	5	0
Фосген, 75-44-5	4	0,4	10	0,5	0,5	0
Фосфин, 7803-51-2	0,07	1,4/0,4	+5,7	0,1	0,1	0
Этанол, 64-17-5	1900	1884	0	1000	2000/1000	0

Примечание: * – в зависимости от тяжести работ. Если приведены 2 величины ПДК: в числителе – максимальная разовая, в знаменателе – среднесменная; 2 значения TLV: в числителе – STEL, в знаменателе – TWA; (с) – означает TLV-C

тающих (отдельные лица могут испытывать дискомфорт при воздействии веществ в концентрациях, равных или ниже TLV; у отдельных лиц могут возникать профессиональные заболевания), наилучшим считается поддержание уровня концентраций настолько низким, насколько это возможно на практике.

В начале каждого года планируемые действия ACGIH на текущий период публикуются в виде «Объявления о предполагаемых изменениях списка TLV». Опубликование этого «Объявления...» представляет возможность не только для своевременного обсуждения, но и для внесения предложений о дополнительном включении в сводный перечень TLV. В настоящее время ежегодно, а в предыдущие годы раз в 2 года, ACGIH издает перечни TLV в новой редакции.

Перечень TLV 2005 г. [8] содержит более 700 наименований для химических соединений. Это один из самых объемных перечней нормативов химических соединений для воздуха рабочей зоны в мире.

В отличие от изданий предыдущих лет величины TLV сопровождаются информацией об основных «критических» органах и системах, а также эффектах действия веществ на организм (например: раздражение, гипоксия, печень, легкие, кровь, ЦНС и т.д.).

Вещества, представляющие опасность при кожном поступлении, а также канцерогены отмечены специальными значками. Из 44 соединений с разной степенью канцерогенной опасности 16 признаны как вещества с доказанной канцерогенной активностью для человека, 23 – как вероятные канцерогены для человека и 5 – с установленной канцерогенностью для животных и предполагаемой для человека. Для отдельных веществ указана преимущественная локализация новообразований (легкие, кожа, мочевого пузыря).

Традиционно в перечне TLV 2005 г. уделено внимание смесям веществ относительно постоянного и варьирующего составов, приводятся примеры оценки действия смесей на организм.

В разные годы председателями Комитета ACGIH были Н.Е.Stokinger, Е.Mastromatteo, J.Doull. В настоящее время председательствует в Комитете TLV по химическим веществам ACGIH Lisa M. Brosseau, вице-председателем является T.Gordon. В составе Комитета 21 член и несколько консультантов, в том числе из Германии (комиссия по МАК).

В нашей стране долгие годы перечни TLV-ACGIH воспринимались многими, в том числе и специалистами, как государственные стандарты США, т.е. обязательные к исполнению. Это связано, вероятно, с неадекватным восприятием архаичного названия ACGIH в переводе на рус-

ский язык как «Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов». По мнению Б.А.Кацнельсона [4] наименование этой организации следовало бы переводить как «Американская конференция промышленных гигиенистов на правительственной службе». Вероятно, это было справедливо в период становления ACGIH, когда члены Комитета, будучи на госслужбе, сотрудничали одновременно и с этой неправительственной организацией.

Сопоставление отечественных ПДК и TLV-ACGIH в силу изложенных выше обстоятельств постоянно находилось и продолжает находиться во внимании специалистов, особенно в последние годы в связи с проблемой гармонизации нормативов в период интеграции России в мировую экономическую систему. Нельзя не согласиться с мнением Б.А.Кацнельсона [4], который считает, что «не столь редки попытки промышленности, а то и органов государства поставить вопрос о чрезмерной заниженности наших ПДК или ОБУВ со ссылками именно на их отличие от американских нормативов».

В этой связи следует иметь в виду, что в состав Комитета ACGIH входят специалисты промышленных компаний, находящиеся в прямой финансовой зависимости от них [10] и в ряде случаев дающих рекомендации, вероятно, адаптированные к конкретным технологическим процессам, применяемым в этих компаниях.

Не касаясь анализа причин различий TLV и ПДК (интересующиеся могут ознакомиться с ними в работах [3, 4]), сопоставим динамику изменений указанных нормативов за эквивалентный временной период (за последние примерно 40 лет). В табл. приведены величины TLV за 1962 г. [7] и 2005 г. [8] и ПДК за 1963 г. (СН 245-63) [6] и 2003 г. (ГН 2.2.5.1313-03) [5].

Разумеется, сопоставление правомерно только для тех веществ, нормативы которых имелись одновременно к упомянутому периоду времени в перечнях обеих стран, чем и объясняется ограниченный объем выборки.

Из 32 для 23 (более 71%) соединений нормативы в России на протяжении 40 лет остались без изменений, для 9 соединений ПДК были скорректированы в сторону ужесточения (max в 30 раз: анилин и винилхлорид), исключение составил свинец, ПДК которого была увеличена в 1998 г. в 5 раз.

Рекомендации ACGIH за 43 года остались без изменения только для 7 ($\approx 22\%$) соединений, для остальных 25-ти сравниваемых веществ значения TLV были уменьшены max в 500 и более раз (1,3-бутадиен, винилхлорид). В то же время для фосфина TLV была увеличена более чем в 5 раз. Преобладает тенденция к снижению значений

нормативов, причем американские TLV для ряда веществ приближаются к российским, оставаясь в большинстве случаев все таки выше соответствующих ПДК и, в ряде случаев, PEL.

В 80-е годы прошлого столетия ACGIH включила в свои перечни химических соединений помимо TLV величины BEI® (индексы биологической экспозиции) – предупреждающие уровни химических веществ или их метаболитов в тканях, жидкостях или выдыхаемом воздухе рабочих, независимо от пути поступления веществ – ингаляционно, при приеме внутрь или при проникновения через кожу.

Введение BEI явилось шагом на пути развития концепции TLV. Показатели BEI обеспечивают медицинский персонал дополнительной информацией для контроля за безопасными условиями труда работающих с химическими соединениями. Перечень BEI от 1984–1985 г. [11] содержал всего 6 веществ, в перечень от 2005 г. включена информация уже для 42-х наиболее распространенных промышленных соединений (ацетон, анилин, бензол, метанол, ртуть, фенол и др.). Планируется рассмотреть дополнения и коррективы еще для 4-х BEI. Председателем Комитета BEI, в состав которого входит 11 членов и 1 консультант, является Л.К. Lowry, вице-председателем – G. Talaska.

В перечне TLV от 2005 г. специальный раздел посвящен биологическим дериватам, загрязняющим воздух – BDAC (Biologically Derived Airborne Contaminants).

Необходимо отметить, что помимо химических соединений, начиная с 1971 г., ACGIH в перечни TLV включила рекомендуемые величины TLV для физических агентов (шум, тепло, ультрафиолет, лазерное и микроволновое излучение).

Отдавая должное всестороннему охвату факторов трудового процесса и профессионализму экспертов Комитета ACGIH (недаром её лейбл сопровождается надписью о всемирной известности этой организации), следует помнить о том,

что величины TLV-ACGIH не являются федеральными стандартами США.

Для желающих ознакомиться с документацией по TLV и BEI приводим реквизиты ACGIH: 1330 Kemper Meadow Drive, Cincinnati, OH 45240-4148. Telephone: 513-742-2020; Fax: 513-742-3355; www.acgih.org

Список литературы

1. *Cahiers de notes documentaires Hygiene et securite du travail* № 176, 3-е trimestre, 1999

2. **Smyth H.** (цит. по: С.М.Новиков, Л.Н.Семеновых // *Гигиена и санитария*, 1994. – № 2. – С. 25-30).

3. **Тимофиевская Л.А.** Принципы обоснования ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны // *В кн.: Профилактическая токсикология. Сб. Учебно-методических материалов. Т 2., ч. 1.* – М.: МРПТХВ. 1984. – С. 37-51.

4. **Кацнельсон Б.А.** К сопоставлению российских и американских нормативов допустимого содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны: официальный статус, теоретические основы и некоторые примеры // *Токсикологический вестник*, 1993. – № 3. – С. 6-9.

5. *Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.1313-03. М.РПОХВ, 2003.*

6. *Санитарные нормы проектирования промышленных предприятий. СН 245-63. М., 1963.*

7. *Threshold Limit Values for 1962. ACGIH, Washington, D.C., May 13-15, 1962.*

8. *TLV and BEI. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH. Signature Publications, 2005.*

9. *OSHA. General Industry-Safety and Health Standards, 29 CFR 1910.1000 (US Department of Labor).* – Washington, 1972.

10. **Castleman B.I., Ziem G.E.** // *Amer. J. Industr. Med.*, 1988. – V. 13. – P.531-539 (цит. по: С.М.Новиков, Л.Н.Семеновых // *Гигиена и санитария*, 1994. – № 2. – С. 25-30).

11. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1984-1985. ACGIH.* – Cincinnati, 1984.

Материал поступил в редакцию 20.03.06.

К.К. Sidorov

AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH). YESTERDAY AND TODAY

*Federal State-owned Enterprise «Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances»,
Rospotrbnadzor, Moscow*

Activities of ACGIH were analyzed retrospectively from the moment of its creation up to nowadays. Magnitudes of TLVs and Russian MACs of chemicals in occupational air were compared for the period from 1962 to 2005.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (092 Кацнельсон)

БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ КАЦНЕЛЬСОН (к 80-летию со дня рождения)

20 октября 2006 г. исполнилось 80 лет со дня рождения руководителя отдела токсикологии и биологической профилактики Екатеринбургского медицинского научно-центра профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, действительного члена Нью-Йоркской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации **Бориса Александровича Кацнельсона**.

Б.А.Кацнельсон начал трудиться в 16-летнем возрасте в годы Великой Отечественной войны в Новосибирске в качестве моториста летно-испытательной станции авиационного завода, в 1949 г. закончил Челябинский медицинский институт и получил в том же году специализацию по промышленной гигиене при ЦОЛИУВ. В течение 5 лет Б.А.Кацнельсон работал по этой специальности в различных практических учреждениях Челябинска. В 1954 г. он поступил в аспирантуру при Институте гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, которую закончил в 1957 г., защитив кандидатскую диссертацию. С начала 1959 г. Б.А.Кацнельсон работает в Свердловском Институте гигиены труда и профзаболеваний, в дальнейшем реорганизованном в Медицинский научный центр. В 1968 г. он защитил докторскую диссертацию, в 1970 г. получил звание профессора.

Б.А.Кацнельсон – автор 5 монографий и свыше 320 статей по различным проблемам гигиены труда, промышленной токсикологии, экологической эпидемиологии, многие из них опубликованы за рубежом. Он неоднократно выступал с докладами на международных научных конференциях.

Труды Б.А.Кацнельсона отличаются оригинальностью, глубиной анализа и серьезностью теоретических обобщений. Сфера его научных интересов чрезвычайно широка. Он внес заметный вклад в изучение патогенеза, биологической профилактики и патогенетической терапии силикоза и интоксикаций некоторыми металлами, разработку методологии гигиенической регламентации вредных веществ в воздухе рабочей зоны, исследование механизмов комбинированного и сочетанного действия вредных факторов, математическое моделирование токсико-кинетических процессов, эпидемиологию профессионального рака, экологическую эпидемиологию и методологию оценки рис-



ка, экономический анализ в области гигиены и профпатологии. По всем этим направлениям велись исследования и учеников Б.А.Кацнельсона, подготовившего 7 докторов и 24 кандидата наук. Некоторые из них теперь сами успешно готовят научные кадры.

В результате исследований Б.А.Кацнельсона и его учеников практика санитарного надзора получила ряд методических документов, санитарных правил, значительное число ПДК и ОБУВ.

Б.А.Кацнельсон постоянно ведет научно-общественную работу. В настоящее время, как и на протяжении многих лет, он является экспертом Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Роспотребнадзоре, членом правления Российского научного общества токсикологов, Комиссии по канцерогенным факторам, членом редколлегии журнала «Токсикологический вестник». Эрудиция в разных областях гигиенической науки и практики, а также способность к синтезу различных направлений исследования сочетаются у него с такими человеческими качествами как высокая порядочность, твердая жизненная позиция, доброжелательность, открытость, всегдашняя готовность оказать помощь советом и делом. Все это снискало Борису Александровичу глубокое уважение коллег и друзей далеко за пределами города, в котором он живет и работает.

Свое 80-летие юбиляр встречает по-прежнему высокой творческой активностью.

Сердечно поздравляем Бориса Александровича с юбилеем, желаем ему доброго здоровья, благополучия, долгих лет активной творческой жизни и новых достижений.

**ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
Территориальное управление Роспотребнадзора в Свердловской области
АНО «Уральский региональный центр экологической эпидемиологии»
Правление Всероссийской общественной организации токсикологов
ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава
Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»**

УДК 615.9 (092 Софронов)

ГЕНРИХ АЛЕКСАНДРОВИЧ СОФРОНОВ

(к 70-летию со дня рождения)

Генрих Александрович Софронов — один из ведущих отечественных токсикологов. Родился 28 сентября 1936 г. в г. Краснотурьинске Свердловской области.

После окончания в 1960 г. Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в течение четырех лет проходил службу в Ракетных войсках стратегического назначения в качестве врача части. С 1964 по 1967 гг. обучался в адъюнктуре Военно-медицинской академии. После защиты в 1967 г. кандидатской диссертации, посвященной механизмам действия высокотоксичных фосфорорганических ядов, назначен научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории академии, преобразованной в 1969 г. в Научно-исследовательский институт военной медицины. В Институте прошел путь от старшего научного сотрудника до начальника научно-исследовательского управления (1977 г.), доктора медицинских наук, профессора. Темой докторской диссертации Г.А.Софронова было исследование нейрхимических механизмов физиологической активности антихолинэргических веществ. В 1986 г. назначен начальником кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии, с 1987 г. одновременно являлся главным токсикологом МО СССР (с 1992 г. — МО РФ). С 1996 г. после увольнения из ВС РФ по настоящее время руководит научно-исследовательской лабораторией перфторуглеродов академии, по совместительству является ученым секретарем академии и руководителем отдела экологической физиологии НИИЭМ РАМН. В 1993 г. избран членом-корреспондентом, а в 1997 г. — действительным членом (академиком) РАМН по специальности «токсикология».

Основные направления исследований академика РАМН Г.А.Софронова: теоретические разработки в области общей и военной токсикологии в интересах решения задач химической безопасности, выяснение молекулярных механизмов действия высокотоксичных химических веществ, изыскание средств профилактики и терапии отравлений, токсикологические проблемы химических катастроф.

Автор более 350 научных работ, среди них 14 изобретений и 6 патентов. Более 20 лет осуществлял научное руководство и координацию научных исследований в стране по созданию медицинских средств защиты от химического ору-



жия. В начале 80-х гг. прошлого столетия при его непосредственном участии созданы, внедрены в промышленное производство и приняты на снабжение медицинской службы ВС СССР новые медицинские средства защиты от отравляющих веществ, входивших в перечень химических вооружений зарубежных государств. За эти работы награжден орденом Трудового Красного Знамени (1983). Большая часть этих средств защиты остаются лучшими в мире до настоящего времени. Участник государственных испытаний отечественных образцов ядерного и химического оружия.

С 1993 г. по согласованному решению Президиумов РАН и РАМН осуществляет научное руководство направлением «Тропическая медицина» в совместном Российско-Вьетнамском тропическом научно-исследовательском и технологическом центре (Социалистическая республика Вьетнам, г. Ханой), созданном по решению Правительств СССР и СРВ в 1987 г. Под его руководством проведены исследования и получены первостепенной важности результаты, касающиеся идентификации, изучения и описания, диагностики и лечения отдаленных последствий воздействия на людей диоксинсодержащих ядохимикатов (диоксиновой болезни), примененных армией США в период войны 1962–1975 гг., а также экологии человека в условиях тропиков. За успехи в решении столь сложных задач награжден орденом Дружбы Социалистической республики Вьетнам (2005 г.).

Академиком РАМН Г.А. Софроновым подготовлена крупная и широко известная в стране научная школа токсикологов. В ее составе 25 докторов и 44 кандидата наук. Он заместитель председателя Северо-Западного отделения РАМН, председатель диссертационного совета при Военно-медицинской академии, член экспертного совета ВАК РФ, а также редколлегий и редакционных советов журналов: «Медицинский академический журнал», «Вестник Российской Военно-медицинской академии», «Клиническая медицина и патофизиология», «Химическая и биологическая безопасность». Член ряда общественных академий и научных обществ, проблемных комиссий различных ведомств.

Президиум СЗО РАМН

Ученый Совет Военно-медицинской академии

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов



БЮЛЛЕТЕНЬ

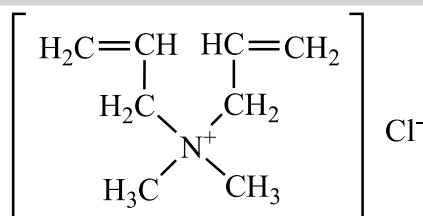
Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9:661.52

З.И.Жолдакова, Н.Н.Беляева, В.В.Юрченко,
Е.А.Тульская
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей
среды им. А.Н.Сысина РАМН, Москва

ДИАЛЛИЛДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИД (ДАДМАХ)



Порошок серовато-белого цвета. М. м. 161,7. № CAS 7398-69-8. Мономер для получения синтетического полиэлектролита – полидиаллилдиметиламмоний хлорида.

DL₅₀ (в/ж) для крыс – 4981 мк/кг, TL₅₀ – 17,5 мин, I_{сум} = 0. По величине DL₅₀ ДАДМАХ относится к 3-му классу по токсичности и к 4-му классу опасности (слабая кумуляция) по способности к кумуляции [1].

При изучении влияния ДАДМАХа на органолептические свойства воды определили ПКорг на уровне 25 мг/л (лимитирующий показатель вредности – привкус). ПК по общесанитарному показателю – 0,1 мг/л (торможение БПК₅).

В микроядерном тесте на полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей мутагенное действие диаллилдиметиламмоний хлорида в дозах 742, 185, 37 и 7,42 мг/кг не выявлено.

С целью уточнения кумулятивных свойств и характера токсического действия диаллилдиметиламмоний хлорида проведен хронический 6-ти месячный эксперимент на 80-ти белых половозрелых крысах-самцах с исходной массой тела 180–200 г. Вещество вводили внутривентрикулярно в виде водного раствора 5 раз в неделю в дозах 5 мг/кг (I группа), 1 мг/кг (II группа) и 0,2 мг/кг (III группа).

Исследования показали, что введение животным ДАДМАХа в дозах 5 и 1 мг/кг вызывало повышение способности ЦНС суммировать подпороговые импульсы на 30-е сутки эксперимента (достоверное снижение величины СПП).

При воздействии диаллилдиметиламмоний хлорида у крыс I и II групп снижалась активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы. У животных, получавших ДАДМАХ в минимальной дозе, повышалась активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Во всех экспериментальных группах статистически достоверно снижалось количество выделяемой мочи на 150-е сут. У животных I-ой группы достоверное снижение количества выделяемой мочи наблюдали ранее – на 120-е сут. При введении ДАДМАХа в дозе 5 мг/кг изменялось содержание мочевины в сыворотке крови, а также клиренса мочевины на 150-е сут эксперимента.

Относительная масса печени, почек, селезенки и надпочечников у подопытных животных в конце эксперимента не отличалась от этого показателя контрольных животных.

Морфофункциональные исследования печени, почек и разных отделов тонкого кишечника – 12-перстной и подвздошной кишок белых крыс показали, что в изученных органах животных II-ой и, особенно, I-ой группы отмечены диагностически значимые изменения. В печени достоверно увеличивалась балочная дисконкомплексация органа, в основном за счет статистически значимого увеличения доли стромы. Как компенсаторная реакция, в ответ на повреждение происходило достоверное увеличение суммы высокоплоидных гепатоцитов, что характеризует вредный уровень эффекта как FEL. В почке изменения характеризовались увеличением индекса альтерации почечных клубочков и процента их гипертрофированных форм, а также нарушением лимфоидно-макрофагального инфильтрации стромы (I группа) и нарастанием гемодинамических сдвигов.

В тонком кишечнике эффект воздействия диаллилдиметиламмоний хлорида был выражен, в

основном, в 12-перстной кишке у животных, получавших вещество в дозах 5 и 1 мг/кг, тогда как в подвздошной кишке достоверно выраженные изменения отмечались у крыс I-ой группы и характеризовались увеличением доли бокаловидных клеток в ворсинках (сильное функционирование бокаловидных клеток в ворсинке).

Анализ зависимости «доза-время-эффект» показал, что диаллилдиметиламмоний хлорид при внутрижелудочном введении вызывал диагностически значимые изменения отдельных изученных показателей, начиная с 30-х суток эксперимента. Наибольшее количество измененных показателей, которые рассматривались как диагностически значимые, выявлено на 150-е сутки опыта. В таких тестах, как содержание мочевины в сыворотке крови и активность АЛТ статистически достоверные изменения сохранились до конца эксперимента.

Совокупность данных опыта, включающая морфофункциональные исследования, позволила рассматривать дозу ДАДМАХа 0,2 мг/кг в качестве пороговой хронического эксперимента (ПД_{хр}).

При оценке токсичности и опасности ДАДМАХа особое внимание уделено тому, что в силу наличия двойных связей в молекуле, он относится к наиболее реакционноспособным соединениям. Именно благодаря наличию двойных связей, наряду с другими мономерами, такими как акриламид, эпихлоргидрин, винилпиридин и др., ДАДМАХ используется в реакциях полимеризации. Диаллилдиметиламмоний хлорид, как и вышеперечисленные соединения, отличается высокой опасностью острой токсичности, способностью к быстрому всасыванию в желудочно-кишечном тракте и вступлению в реакции с ферментами. Этими свойствами обусловлена высокая токсичность и быстрая гибель животных при остром воздействии ДАДМАХа, с одной стороны, и накопление токсических эффектов в хроническом эксперименте (т.е. функциональная кумуляция) при отсутствии материальной кумуляции, с другой стороны.

Вместе с тем, как показали наши исследования и данные литературы, ДАДМАХ не вызывает отдаленных эффектов. Поэтому, при расчете максимальной недействующей дозы (МНД) использован коэффициент запаса равный 10, который отражает способность вещества к функциональной кумуляции и отсутствие отдаленных последствий.

Таким образом, МНД диаллилдиметиламмоний хлорида установлена на уровне 0,02 мг/кг, что соответствует максимальной недействующей концентрации – 0,4 мг/л.

При нормировании веществ в воде величина ПДК определяется по наименьшей величине из

установленных по 3-м показателям вредности. Лимитирующий показатель вредности, как правило, определяется этой величиной. Однако, если различия между пороговыми концентрациями по общесанитарному или органолептическому показателям вредности и МНК по санитарно-токсикологическому показателю вредности менее 10 раз, в качестве лимитирующего устанавливается санитарно-токсикологический показатель вредности.

Сопоставление пороговых концентраций по органолептическому (25 мг/л), общесанитарному (0,1 мг/л) и МНК по санитарно-токсикологическому (0,4 мг/л) показателям вредности позволяет рекомендовать в качестве ПДК диаллилдиметиламмоний хлорида в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования величину 0,1 мг/л, показатель вредности – санитарно-токсикологический, класс опасности – 3.

Список литературы

1. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Методические указания. МУ 2.1.5.720-98. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999. – 55 с.

Материал поступил в редакцию 11.04.06.

УДК 547.217.2

П.А.Золотов, О.А.Мусиенко

Ростов-на-Дону

1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2,2,2]ОКТАН (ДАБКО)

CAS № 280-57-9. C₆H₁₂N₂. М.м. 112. d – 1,15. T_{пл.} 138°C. T_{кип.} 175°C. Насыщающая концентрация при 20°C – 3100 мг/м³. Хорошо растворяется в воде.

DL₅₀ (в/ж, мг/кг) для мышей – 859±230, для крыс – 1400±173. Гибель животных наступала в первые двое суток после введения ДАБКО. Симптомы острого отравления характеризовались общим угнетением с нарушением дыхания и координации движений.

Действие ДАБКО на кожу изучали на белых крысах-самках, которым на выбритые участки кожи живота однократно наносили ланолиновую мазь, содержащую 50% ДАБКО. В результате 4-часового воздействия на коже животных появилась гиперемия, которая исчезла по прошествии 5-ти часов после снятия мази. Через сутки никаких макроскопических изменений на этих участках кожи не обнаружено. Общее состояние, поведение и отношение к пище животных во время воздействия вещества и в течение по-

следующих суток не отличалось от контрольных.

Кожно-резорбтивное действие ДАБКО изучали в подостром эксперименте путем нанесения на кожу белых крыс ежедневно в течение 20-ти суток в виде 50% ланолиновой смеси с экспозицией 5 ч и регистрацией общего состояния животных, их отношения к пище, изменений морфологической картины крови, СПП, содержания в крови SH-групп и активности аланиновой трансаминазы. Проявления интоксикации организма, объективно выразившиеся в достоверном снижении количества сульфгидрильных групп, повышение активности аланинаминотрансферазы крови, стойком повышении СПП указало на способность ДАБКО проникать через неповрежденную кожу. Данные гистологического исследования внутренних органов животных также свидетельствовали о резорбции ДАБКО: в печени обнаружались участки белковой дистрофии, в коже некроз клеток эпидермиса, гипертрофия и набухание клеток подлежащих слоев. Патоморфологические изменения кожи, а также выявленное в ходе эксперимента свойство изменять температуру кожи и увеличивать толщину кожной складки позволили сделать вывод о выраженном местном действии при многократном нанесении ДАБКО и о необходимости защиты кожных покровов работающих в контакте с ним.

Действие ДАБКО на слизистую оболочку глаз исследовали на 6-ти кроликах. Четверем из них в конъюнктивальный мешок одного глаза закапывали по 2 капли водного раствора ДАБКО (второй глаз — контрольный). Через 30 сек. после внесения глаз промывался чистой водой. Сразу же после внесения ДАБКО в конъюнктивальный мешок развивалась резкая гиперемия тканей, полностью исчезающая к концу недели после введения. Двум кроликам после введения вещества глаза не промывали. На следующие сутки у обоих животных развивался конъюнктивит, сопровождающийся обильными гнойными выделениями в течение недели и сохранением роговичных рефлексов. Установлено выраженное раздражающее действие ДАБКО на слизистые оболочки глаз и необходимость индивидуальных средств защиты при контакте с ДАБКО.

Кумулятивную способность ДАБКО исследовали по методу Лима и соавт. В опытах на крысах с введением вещества в желудок, начиная с 1/10 DL_{50} . Продолжительность опыта 20 дней. Гибели животных не наблюдалось. Поведение, отношение к пище, внешний вид животных опытной группы не различались по сравнению с контрольной. К концу эксперимента животные ежедневно получали 1620 мг/кг вещества, то есть дозу, превышающую DL_{50} на 220 мг/кг (что составляет 14%). Отсутствие гибели подопытных крыс

свидетельствовало о развитии повышенной резистентности организма к ДАБКО при длительном контакте.

Острое ингаляционное действие паров ДАБКО определено на основании испытания 3-х концентраций: 25, 50 и 100 мг/м³ в эксперименте на 24 белых крысах (по 6 в каждой из 3 опытных групп, четвертая группа — контрольная). Критериями токсического действия служили: суммационно-пороговый показатель, содержание сульфгидрильных групп и активность аланинаминотрансферазы крови. Возможное раздражающее действие ДАБКО определялось по частоте дыхания белых крыс в домиках с термобатареей. В результате установлено, что активными оказались концентрации 100 и 50 мг/м³, наиболее чувствительным тестом — способность суммировать подпороговые импульсы, свидетельствующая о влиянии ДАБКО на центральную нервную систему. Изменений частоты дыхания у животных не отмечалось, что свидетельствовало об отсутствии раздражающего эффекта при ингаляционном поступлении ДАБКО.

Хроническое ингаляционное действие паров ДАБКО изучали на белых крысах-самцах с использованием стандартных 200-литровых камер с динамической подачей воздуха, при суточной 4-часовой экспозиции 5 раз в неделю в течение 4 месяцев с последующим восстановительным периодом длительностью в 1 месяц. Испытывали 2 концентрации паров ДАБКО: 10 мг/м³ (в 5 раз ниже порога острого действия) и 1 мг/м³ (на порядок ниже) — как предполагаемая подпороговая концентрация. Оценку состояния организма животных проводили по интегральным показателям (внешний вид, общее состояние животных, их отношение к пище, динамика массы тела, количество гемоглобина и морфологическая картина крови), а также по наиболее адекватным показателям, выявленным при установлении кожно-резорбтивного действия ДАБКО (способность ЦНС суммировать подпороговые электрические импульсы, содержание SH-групп и активность аланинаминотрансферазы крови). В конце эксперимента была проведена проба с нагрузкой организма голоданием с целью выявления скрытых функциональных нарушений.

У животных, вдыхавших ДАБКО в концентрации 1 мг/м³, не было отмечено достоверных изменений показателей состояния организма по сравнению с контролем, в том числе после функциональной нагрузки голоданием. Концентрация 1 мг/м³ была признана недействующей. У животных, подвергшихся ингаляционному воздействию ДАБКО в концентрации 10 мг/м³, отмечали повышение способности ЦНС суммировать подпороговые электрические импульсы на первой неделе

затравки и через 3 месяца после ее начала, сохранявшееся до конца эксперимента и в восстановительном периоде. В то же время зарегистрированы вялость и заторможенность подопытных крыс, а при морфологическом исследовании обнаружены нерезко выраженный отек и сглаженность границ клеток головного мозга. Зафиксированы также снижение количества SH-групп в крови на первой неделе затравки, резкое уменьшение количества гемоглобина по сравнению с контролем в конце первого месяца эксперимента. Следовательно, ДАБКО обладает выраженным действием на ЦНС, а концентрацию 10 мг/м³ можно считать действующей. Таким образом, порог хронического действия ДАБКО находится в интервале концентраций между 1 и 10 мг/м³.

Параметры ингаляционной токсичности и их производные (зона хронического действия) в совокупности с наличием эпибульбарного, местного кожного и кожно-резорбтивного действия свидетельствуют об опасности для человека возможного контакта с ДАБКО в производственных условиях. Вместе с тем, отсутствие специфических видов действия у ДАБКО (по данным исследований Л.Б.Троенкиной, 1980) позволяет избрать коэффициент запаса не более 5. Представляется возможным рекомендовать в качестве предельно допустимой концентрацию 1 мг/м³ (которая в эксперименте оказалась недействующей) и отнести ДАБКО к классу умеренно опасных химических соединений.

ПДК_{р.з.} ДАБКО утверждена на уровне 1 мг/м³, пары, 2-й класс опасности (ГН 2.2.5.1313-03).

Обоснование ОБУВ ДАБКО в атмосферном воздухе проводили с использованием параметров токсичности, показателей физико-химических свойств, с учетом ПДК для воздуха рабочей зоны и класса опасности. В результате расчетов в качестве ОБУВ ДАБКО в атмосферном воздухе населенных мест рекомендована концентрация 0,01 мг/м³, утвержденная в установленном порядке (ГН 2.1.6.1339-03).

Правомерность обоснованной нами ПДК ДАБКО для воздуха рабочей зоны апробирована исследованиями состояния здоровья работающих в условиях контакта с ним при производстве пенополиуретановых (ППУ) изделий на НПО «Пластик» в г. Сызрань Самарской области. В ходе исследования также были апробированы в натуральных условиях санитарно-химические методики количественного определения ДАБКО, выяснена техническая достижимость рекомендованной ПДК в условиях производства.

Измерением загрязнения воздуха рабочей зоны ДАБКО на участках № 1 и 2 цеха № 16 установлено, что средние концентрации его паров на рабочих местах колебались в пределах

0,22–1,9 мг/м³. Самые высокие концентрации были отмечены на рабочем месте оператора заливочной машины (почти в 2 раза выше ПДК). На остальных рабочих местах участка № 2 средние концентрации ДАБКО превышали ПДК на 20–50%. На участке № 1 средние концентрации ДАБКО в воздухе рабочей зоны не превышали ПДК. Неблагоприятный эффект от воздействия метеофактора на организм работающих был исключен, т.к. метеорологический режим цеха по производству изделий из пенополиуретанов отвечал установленным требованиям.

Состояние здоровья работающих в контакте с ДАБКО изучали по данным периодических медицинских осмотров и результатам лабораторных исследований содержания в крови глютамино-аланиновой трансферазы и сульфгидрильных групп (проводившимся для выявления нарушений функции печени и могущими служить ранним признаком токсического действия ДАБКО). Учитывались также обращаемость за медицинской помощью (по сведениям медико-санитарной части) и документально подтвержденные случаи временной нетрудоспособности. Всего было изучено состояние здоровья 87 работающих на участках № 1 и 2, контактирующих с ДАБКО. В качестве контрольной группы избраны 36 работающих в инструментально-механическом цехе (цех № 2), не имевших контакта с ДАБКО. Группы были близки по возрастному-половому составу и стажу работы. В результате исследования случаев острой или хронической интоксикации ДАБКО не зарегистрировано. Медицинскими осмотрами выявлен высокий процент у работающих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, но, поскольку при сборе анамнеза выяснилось, что большая часть этих заболеваний возникла у работающих еще до производственного контакта с парами ДАБКО, а также поскольку аналогичные заболевания почти с той же частотой встречались у лиц контрольной группы, то связывать эти заболевания с воздействием профессиональной вредности нет оснований. Обращено внимание на заболевания ЛОР-органов и верхних дыхательных путей у работающих в цехе № 16. Очевидно, эти заболевания могут иметь разнообразную «непрофессиональную» природу. С этой точки зрения легко объяснить наличие заболеваний ЛОР-органов у более 25% работающих на участке № 2 и отсутствие аналогичных заболеваний у всех обследованных рабочих участка № 1, хотя и те, и другие имели производственный контакт с ДАБКО. Однако, как отмечалось ранее, в воздухе рабочей зоны участка № 2 концентрации ДАБКО превышали ПДК на 25–100%, в том время как на участке № 1 превышения ПДК не отмечалось. Выявленные заболева-

ния могли быть обусловлены повышенным содержанием ДАБКО в воздухе рабочей зоны.

Таким образом, проведенное исследование условий труда и состояния здоровья работающих при производстве и использовании ДАБКО в изготовлении изделий из ППУ позволило, во-первых, подтвердить корректность гигиенического регламента – ПДК ДАБКО в воздухе рабочей зоны, равного 1 мг/м³, во-вторых, определить адекватность применения разработанной

методики количественного определения ДАБКО в натуральных условиях, и, в-третьих, несмотря на ориентировочный характер проведенного анализа состояния здоровья работающих, обосновать рекомендации по профилактике возможных вредных последствий для работающих в контакте с ДАБКО как при его производстве, так и при применении.

Материал поступил в редакцию 15.05.06.

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Бадюгин И.С. **Экстремальная токсикология: Практик. руководство** / Под ред. Е.А.Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 416 с. 3000 экз.

Вольфберг Д.М., Лойт А.О. **Англо-русский и русско-английский токсикологический словарь: Ок. 6000 терминов** / Под ред. А.С.Герда. – М.: Изд. Центр «Академия», СПб.: Филог. фак. СПбГУ, 2006. – 288 с. 1000 экз.

Журба О.В., Дмитриев М.Я. **Лекарственные, ядовитые и вредные растения: Учеб. пособие для вузов, обучающихся по специальностям «Зоотехния», «Ветеринария».** – М.: КолосС, 2006. – 512 с. 1500 экз.

Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. **Современные лекарственные средства: Более 10000 наименований.** – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2006. – 640 с. – (Новейшие справочники). 10000 экз.

Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 44 с. – Вып. 2. – Ч. 7. 500 экз.

Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 56 с. – Вып. 3. – Ч. 4. 500 экз.

Ориентировочно-допустимые концентрации (ОДК) химических веществ в почве: Гигиенические нормативы. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 11 с. 3000 экз.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в почве: Гигиенические нормативы. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 15 с. 3000 экз.

Руководство по первичной медико-санитарной помощи с приложением на компакт-диске / Глав. ред. А.А.Баранов, И.Н.Денисов, А.Г.Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, Ассоциация мед. о-в по качеству, 2006. – 1584 с. 5000 экз.

Сидоров П.И. **Наркологическая превентология: Руководство.** – 2-е изд. перераб., доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 720 с. 1500 экз.

Трахтенберг И.М., Коршун М.Н., Проданчук Н.Г. и др. **Очерки возрастной токсикологии: Пер. с укр.** / Под ред. И.М.Трахтенберга. Изд. перераб. и доп. – Киев: «Авиценна», 2006. – 316 с. 500 экз.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 86: Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC, LYON, France, 2006, 330 pp.

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

ПОЗДРАВЛЯЕМ

20 августа 2006 г. исполнилось 80 лет со дня рождения **Шашкиной Людмилы Федоровны** – доктора биологических наук, известного токсиколога и гигиениста, более 40 лет трудившейся во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ, эксперта Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Роспотребнадзора.

Сердечно поздравляем со знаменательной датой и желаем крепкого здоровья, счастья и личного благополучия.

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов

Коллектив ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»

Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»

Коллеги, друзья, ученики

НОВЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

На основании Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650) с изменениями на 09.05.2005 и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 (Собрание законодательства Российской Федерации, 31.07.2000, № 31, ст. 3295) с изменениями, которые внесены постановлением Правительства Российской Федерации от 15.09.2005 № 569 (Собрание законодательства Российской Федерации, 26.09.2005, № 31, ст. 3953) Главный государственный санитарный врач Российской Федерации постановлением № 15 от 19.07.06 ввел в действие с 15.08.06 гигиенические нормативы ГН 2.1.6.1985-06 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (дополнение № 3 к ГН 2.1.6.1338-03) и постановлением № 16 от 19.07.06 – гигиенические нормативы ГН 2.1.6.1986-06 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (дополнение № 3 к ГН 2.1.6.1339-03).

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека, Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации

Г.Г.Онищенко
10 июля 2006 г.

Дата введения: с 15 августа 2006 г.

2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха
**ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК) ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ**
Дополнение № 3 к ГН 2.1.6.1338-03
Гигиенические нормативы
ГН 2.1.6.1985-06*

№№ п/п	Наименование вещества	№ CAS	Формула	Величина ПДК (мг/м ³)		Лимитирующий показатель вредности	Класс опасности
				максимальная разовая	среднесуточная		
1	Поли-1,4-β-О-карбоксиметил-Д-пиранозил-Д-глюкопираноза натрия /карбоксиметилцеллюлоза натриевая соль/	9004-32-4	[C ₈ H ₁₁ NaO ₈] _n	0,5	0,15	резорбтивный	4
2	Протеаза щелочная			0,015	0,005	резорбтивный	3

Вместо утвержденного ранее установить коэффициент комбинированного действия

При совместном присутствии в атмосферном воздухе фтористый водород и плохо растворимые соли фтора обладают суммацией действия, сумма их концентраций не должна превышать 1 (единицы) при расчете по формуле:

$$\frac{C_1}{ПДК_1} + \frac{C_2}{ПДК_2} + \dots + \frac{C_n}{ПДК_n} \leq 1$$

где: C₁, C₂...C_n – фактические концентрации веществ в атмосферном воздухе,
ПДК₁, ПДК₂...ПДК_n – предельно допустимые концентрации тех же веществ в атмосферном воздухе.

Приложение 1 (справочное)

Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

Вещество	Порядковый номер в дополнении № 3
Карбоксиметилцеллюлоза натриевая соль	1

* зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 27 июля 2006 г., регистрационный № 8117

Учреждения – разработчики ПДК

Учреждение	Порядковый номер вещества в дополнении № 3
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН	1
Екатеринбургский МНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Роспотребнадзора	1
Научно-исследовательский центр «ЭКОС» ЗАО «Алгاما»	1
Российский государственный медицинский университет	2
Управление Роспотребнадзора по Свердловской области	1
ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора	1

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека, Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации

Г.Г.Онищенко
10 июля 2006 г.

Дата введения: с 15 августа 2006 г.

2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха
ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ БЕЗОПАСНЫЕ УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ (ОБУВ)
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Дополнение № 3 к ГН 2.1.6.1339-03

Гигиенические нормативы

ГН 2.1.6.1986-06*

№№ п/п	Наименование вещества	№ CAS	Формула	ОБУВ, мг/м ³
1	3-(Аминосульфонил)-4-хлор-N-(2,3-дигидро-2-метил-1H-индол-1-ил) бензамид /арифон, индапамид, индап, индапсан/	26807-65-8	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	0,0005
2	Поли-1,4β-О-Ацетатбутаноат-Д-пиразонил-Д-глюкопираноза /ацетобутират целлюлозы/		[C ₂₀ H ₃₀ O ₁₄] _n	0,15
3	(±)-цис-1-Ацетил-4-[4-[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-ил]-метокси]фенил]пиперазин /кетоназол, низорал, ороназол, микозорал/	65277-42-1	C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄	0,01
4	2-[4-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)-1-пиперазинил]пиримидин /2-(4-пиперонил-1-пиперазинил)пиримидин/ /пирибедил, проноран/	3605-01-4	C ₁₆ H ₈ N ₄ O ₂	0,005
5	Бис(трифенилсилилхромат) (по хрому VI) /силилхромат/	1624-02-8	C ₃₆ H ₃₀ CrO ₄ SiO ₂	0,0015
6	3-[N-п-Бутил-N-ацетил]этиловый эфир аминопропионовой кислоты /N-ацетил-N-бутил-β-аланин, этил-п-бутил-п-ацетил-3-аминопропионат/	52304-36-6	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃	0,1
7	Викалин (содержание в %: висмута нитрат основной – 31,53; магния карбонат основной – 36,04; натрия гидрокарбонат – 18,02; корневище айра – 2,25; кора крушины – 2,25; рутин и келлин – по 0,45)			0,25
8	N-[[Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)ил]амино]карбонил]-4-метилбензенсульфонамид /гликлазид, диабетон, предиан/	21187-98-4	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	0,005
9	1,1,2,3,4,4-Гексафторбута-1,3-диен	685-63-2	C ₄ F ₆	0,05
10	1,1,2,3,4,4-Гексафтор-1,2,3,4-тетрахлорбутан	375-45-1	C ₄ Cl ₄ F ₆	2,0
11	1,1,2,3,4,4-Гексахлорбута-1,3-диен	87-68-3	C ₄ Cl ₄	0,0001
12	2,4-Динитроаминобензол /2,4-динитроанилин/	606-22-4	C ₆ H ₃ N ₃ O ₄	0,01

* зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 31 июля 2006 г., регистрационный № 8129

№№ п/п	Наименование вещества	№ CAS	Формула	ОБУВ, мг/м ³
13	1,2-Дихлор-2-йод-1,1,2-трифторэтан	354-61-0	C ₂ Cl ₄ F ₆	0,05
14	Никель тетракарбонил	13463-39-3	C ₄ NiO ₄	0,0002
15	5-Нитро-8-хинолинол /нитроксолин, 5-НОК/	4008-48-4	C ₉ H ₆ N ₂ O ₃	0,01
16	2-Оксиэтилгидразин /гидразинэтанол, β-этанолгидразин/		C ₂ H ₇ N ₂ O	0,001
17	Поли(4,9)-диоксадодекан-1,12-гуанидин гидрохлорид /субстанция Экосепт/		[C ₁₁ H ₂₄ N ₃ O ₂ Cl] _n	0,03
18	Пыль бобов сои немодифицированной			0,2
19	2,3,5,6-Тетрафторбензил (1R,3S)-2,2-диметил-3-(2,2-дихлорвинил) циклопропанкарбоксилат /трансфлутрин, байотрин, бенфлутрин/	118712-89-3	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ F ₄ O ₂	0,02

Приложение 1 (справочное)

Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

Вещество	Порядковый номер в дополнении № 3
Арифон	1
Ацетобутират целлюлозы	2
Байотрин	19
Бенфлутрин	19
N-Ацетил-N-бутил-β-аланин	6
Гидразинэтанол	16
Гликлазид	8
Диабетон	8
2,4-Динитроанилин	12
Индапамид, индап, индапсан	1
Кетоконазол	3
Микозорал	3

Вещество	Порядковый номер в дополнении № 3
Низорал	3
Нитроксолин	15
5-НОК	15
Ороназол	3
Пирибедил	4
Прециан	8
Проноран	4
Силилхромат	5
Субстанция Экосепт	17
Трансфлутрин	19
β-Этанолгидразин	16
Этил-n-бутил-n-ацетил-3-аминопропионат	6

Приложение 2 (справочное)

Учреждения – разработчики ОБУВ

Учреждение	Порядковый номер вещества в дополнении № 3
ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»	1-4, 7, 8, 15-18
ГУ НИИ дезинфектологии	6, 19
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН	12
Научно-исследовательский центр «ЭККОС» ЗАО «Алгاما»	9-11, 13, 16, 17
Российский государственный медицинский университет	5, 14

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в сентябре-октябре 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	Эфиры жирных кислот алкил-С10-16 с триэтаноломином C ₁₆₋₂₂ H ₃₀₋₄₂ NO ₅ – C ₃₆₋₅₄ H ₄₆₋₇₀ NO ₅	68132-46-7	Входит в состав эмульсии восковой	ВТ 001834	19.09.06

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
2	Соапсток растительного масла	68952-94-3	Соапсток; входит в состав синтетического жира «Тэамсик» и жирующего материала «Эластин»	ВТ 001835	19.09.06
3	Талловое масло	8002-26-4	Талловое масло; входит в состав синтетического жира «Тэамсик» и жирующего материала «Эластин»	ВТ 001836	19.09.06
4	Гидразин гидрохлорид $\text{C}_1\text{H}_5\text{N}_2$	2644-70-4	Гидразин моногидрохлорид, гидразинхлорид; входит в состав Iron Control Agent LCA* J471A	АТ 001855	19.10.06
5	2-Метил-5-хлор-(2H)-изотиазол-3-он $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClNOS}$	26172-55-4	5-Хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он; входит в состав продукта ТАНАГАРД (TANAGARD) 3755	ВТ 002494	01.09.06
6	2-Метил-(2H)-изотиазол-3-он $\text{C}_4\text{H}_5\text{NOS}$	2682-20-4	2-Метил-4-изотиазолин-3-он; входит в состав продукта ТАНАГАРД (TANAGARD) 3755	ВТ 002495	01.09.06
7	2-Октил-(2H)-изотиазол-3-он $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$	26530-20-1	2-Октил-4-изотиазолин-3-он; входит в состав продукта ТАНАГАРД (TANAGARD) 3755	ВТ 002496	01.09.06
8	N,N-Бис(2-гидроксиэтил)-D-глицозиламид $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_8$	143416-29-9	N,N-Бис(2-гидроксиэтил)-D-глюконамид; входит в состав SAFE-COR 220X	ВТ 002497	02.09.06
9	1-Амино-4-[[3-[(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-4-сульфофенил]амино]-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценсульфонат динатрия $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$	4499-01-8	2-(4,6-Дихлор-симм-триазин-2-ил-амино)-4-(4-амино-3-сульфо-1-антрахинониламино)бензолсульфонат динатрия, краситель органический активный ярко-голубой КХ; краситель активный синий 4 (C.I.Reactive Blue 4); C.I.61205	ВТ 002498	09.09.06
10	2-Гидрокси-5-[(4-сульфофенил)-азо]бензоат динатрия $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}$	6054-99-5	1-Гидрокси-5-[(4-сульфонатофенил)-азо]бензойной кислоты динатриевая соль, хромовый желтый К, краситель органический хромовый желтый К, C.I. Mordant Yellow 10, C.I. 14010	ВТ 002501	22.09.06
11	2-Гидрокси-5-[[4-[[8-гидрокси-7-[[4-[(8-гидрокси-3,6-дисульфо-1-нафталенил)азо]-2-метокси-5-метилфенил]азо]-3,6-дисульфо-1-нафталенил]амино-6-(фенил-амино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]фенил]азо]бензоат пентанатрия $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{N}_{12}\text{Na}_5\text{O}_{18}\text{S}_4$	6388-26-7	Краситель органический прямой зеленый СВ, C.I. Direct Green 26, C.I. 34035	ВТ 002502	24.09.06
12	2-Этил-2-(гидроксиметил)пропанди-1,3-илоктаноат деканоат $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_5$	11138-60-6	2-Этил-2-(гидроксиметил)пропанди-1,3-илоктаноат эфир с декановой кислотой, триметилпропаноктаноат эфир с декановой кислотой, триметилкаприлат эфир с каприновой кислотой; жидкая основа смазочных масел PRIOLUBE 3970	ВТ 002503	24.09.06
13	N,N,4-Триметилбензоламин $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$	99-97-8	N,N,4-Триметиланилин, 4-диметил-аминотолуол, N,N-диметил-пара-толуидин; входит в состав смолы акрилоновой	ВТ 002504	26.09.06
14	Этанди-1,2-илбис(2-метилпроп-2-еноат) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	97-90-5	1,2-Бис(метакрилоилокси)этан, 1,2-этандиолдиметакрилат, диметакриловый эфир этиленгликоля, диметакрилат этиленгликоля; входит в состав смолы акрилоновой	ВТ 002505	26.09.06

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
15	(±)-2-Гидроксипропановая кислота $C_3H_6O_3$	598-82-3	(±)-1-Гидроксиэтанкарбоновая кислота, (±)-2-гидроксипропионовая кислота, (±)-α-гидроксипропионовая кислота, пропанол-2-овая-1 кислота, DL-молочная кислота, молочная кислота, кислота молочная пищевая (E-270)	ВТ 002506	29.09.06
16	Пентамеры проп-1-ена $C_{15}H_{30}$	15220-87-8	Пентамеры пропилена	ВТ 002507	29.09.06
17	Тример 1,3-диизоцианатобензола $C_{24}H_{12}N_2O_2$		Тример мета-фенилендиизоцианата	ВТ 002509	01.10.06
18	(SP-4-1)Бис[(29Н,31Н-Фталоцианинато(2)-N ²⁹ ,N ³⁰ ,N ³¹ ,N ³²)меди]дисульфид $C_{64}H_{30}CuN_8S_2$	12227-06-4	Бис[(фталоцианин(2))меди]дисульфид, краситель органический бриллиантовый зеленый, Сернистый зеленый 14, С.І. Sulphur Creen 14	ВТ 002510	01.10.06
19	2-Гидрокси-5-[[4-[(4-сульфофенил)азо]фенил]азо]бензоат динатрия $C_{19}H_{12}N_4Na_2O_6S$	3564-27-0	1-Гидрокси-6-[4-(4-сульфонатофенилазо)фенилазо]бензойной кислоты динатриевая соль, краситель органический хромовый оранжевый, С.І. 26520, Mordant Orange 6	ВТ 002511	01.10.06
20	N,N'-Дициклогексил-2-бензтиазолсульфенамид $C_{19}H_{26}N_2S_2$	4979-32-2	Бензтиазолил-2-дициклогексилсульфенамид, сульфенамид ДЦ, вулканцит DZ	ВТ 002512	06.10.06
21	Дихлордигидрокси[29Н,31Н-фталоцианинато(2)-N ²⁹ ,N ³⁰ ,N ³¹ ,N ³²]кобальт дисульфоновая кислота $C_{32}H_{16}Cl_2CoN_8O_8S_2$		Дисульфокислота дихлордигидроксифталоцианин кобальта, дихлордиоксидисульфотфалоцианин кобальта, катализатор сероочистки ИВКАЗ	ВТ 002513	06.10.06
22	4-Метил-5-тиазолэтанол C_6H_9NOS	137-00-8	Сульфурол	ВТ 002514	07.10.06
23	(E)-2-Метилпент-2-еновая кислота $C_6H_{10}O_2$	16957-70-3	транс-2-Метил-2-пентеновая кислота	ВТ 002515	08.10.06
24	Этил-2-метилбутаноат $C_7H_{14}O_2$	7452-79-1	Этиловый эфир α-метилмасляной кислоты, этиловый эфир 2-метилбутановой кислоты, этил-2-метилбутират	ВТ 002516	08.10.06
25	(Z)-Нон-6-ен-1-ол $C_9H_{18}O$	35854-86-5	цис-1-Гидроксинон-6-еновый спирт, цис-6-ноненол, цис-6-нонен-1-ол	ВТ 002517	09.10.06
26	[1,1'-Бифенил]-2-ол $C_{12}H_{10}O$	90-43-7	2-Гидроксибифенил, 2-бифенилол, 2-фенилфенол, 2-дифенилол, 2-оксидифенил, 2-гидроксидифенил, орто-фенилфенол	ВТ 002518	09.10.06
27	4-Хлор-2-(фенилметил)фенол $C_{13}H_{11}ClO$	120-32-1	4-Хлор-α-фенил-орто-крезол, 4-хлор-2-бензилфенол, 5-хлор-2-гидроксибифенилметан, 2-бензил-4-хлорфенол, орто-бензил-пара-хлорфенол	ВТ 002519	09.10.06
28	2,3,5,6-Тетраметилпиразин $C_8H_{12}N_2$	1124-11-4	Тетраметилпиразин, 2,3,5,6-тетраметилпиразин	ВТ 002520	09.10.06
29	Лигносульфонат железа	39331-38-9	Лигносульфоновой кислоты железная соль; входит в состав реагента SPERSENE CF	ВТ 002521	10.10.06
30	2,3,5(или 6)-Триметилпиразин $C_7H_{10}N_2$	14667-55-1	Триметилпиразин, 2,3,5(или 6)-триметилпиразин	ВТ 002522	13.10.06
31	2,3-Диметилпиразин $C_6H_8N_2$	5910-89-4	2,3-Диметилпиразин	ВТ 002523	13.10.06

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер государственной регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
32	2,5(или 3,6)-Диметилпиразин $C_6H_8N_2$	123-32-0	2,5(или 3,6)-Диметилпиразин	ВТ 002524	13.10.06
33	2(или 3)-Этил-3,5(или 2,5)-диметилпиразин $C_8H_{12}N_2$	55031-15-7	2-Этил-3,5(6)-диметил-1,4-диазин, 2-этил-3,5(6)-диметилпиразин	ВТ 002525	13.10.06
34	2(или 3)-Этил-3(или 2)-метилпиразин $C_7H_{10}N_2$	15707-23-0	2(или 3)-Этил-3(или 2)-метилпиразин	ВТ 002526	13.10.06
35	[(1-Метил-1,2-этандил)бис(окси)]биспропанол $C_9H_{20}O_4$	24800-44-0	(Изопропил)бис(окси)биспропанол, [(метилэтилен)бис(окси)]дипропанол; 2-(2-(2-гидроксипропоксипропокс)-1-пропанол, трипропиленгликоль; входит в состав реагентов Pipe-Lax ENV и LUBE 167	ВТ 002528	22.10.06
36	(4-Морфолинилметил)дифосфоновой кислоты натриевая соль $C_5H_{13}NO_7P_2 \cdot Na$	94200-61-0	Входит в состав Budex 5103	ВТ 002529	27.10.06
37	2,3,3,3-Тетрафтор-2-[1,1,2,3,3,3-гексафтор-2-(гептафторпропоксипропокс)]пропановая кислота $C_9HF_{17}O_4$	13252-14-7	α -(β -Перфторпропокс)-бета-трифторметилперфторэтоксиперфторпропионовая кислота; 2,5-перфтордиметил-3,6-диоксаперфторнонановая кислота; кислота тримера окиси гексафторпропилена, кислота тримера М-06	ВТ 002530	28.10.06
38	Калий гидрокарбонат $СНКО_3$	298-14-6	Калий углекислый кислый, калий бикарбонат	АТ 002531	28.10.06
39	N-[2-[(4-Амино-3-метилфенил)-этиламино]этил]метансульфонамид сульфат (2:3) моногидрат $C_{12}H_{24}N_3O_8S_{25} \cdot H_2O$		4-(N-этил-N-2-метансульфонил-аминоэтил)-2-метилфенилендиамин сесквисульфат моногидрат; N-(2(4-амино-N-этил-мета-толуидин)этил)метансульфонамид сульфат(2:3) моногидрат, Eastman Color Developing Agent (проявитель для цветной фотографии) CD-3, KAN 905401; PCD 12415, 12410	ВТ 002532	29.10.06
40	[[(Ф о с ф о н о м е т и л) и м и н о] бис[этан-2,1-диилнитрилобис(метил)]]тетраakisфосфоновая кислота $C_9H_{28}N_3O_{15}P$	15827-60-8	Диэтилен триамин пента(метил)фосфоновая кислота; входит в состав DEQUEST 2060S	ВТ 002533	30.10.06

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 71*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	4,4'-Азобисбензоат динатрия $C_{14}H_8N_2Na_2O_4$	19672-24-3	p-Азобисбензойной кислоты динатриевая соль; 4,4'-азоди(карбоксибензола) динатриевая соль; 4,4'-азобисбензойной кислоты динатриевая соль, модификатор ДНС	77.99.26.8.У. 5447.6.06 ВТ 002811	26.06.06	временно до 27.03.09

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
2	2-Алкилпроизводные (C_{7-17} и C_{7-17} ненасыщенные)-1-(2-аминоэтил)-4,5-дигидро-1Н-имидазола	90411-92-0	4,5-Дигидро-2-(C_{7-17} и C_{7-17} ненасыщенные производные)-1Н-имидазол-1-этанамин	77.99.27.8.У. 5555.6.06 ВТ 002763	27.06.06	временно до 12.12.08
3	N-Алкил(талловый)-1,3-пропандиамин этоксилированный	61790-85-0	1,3-(N-Алкил талловый-N,N'-ди (полиэтиленгликоль) триметилендиамин); N-алкил талловый-1,3-пропандиамин этоксилированный	77.99.27.8.У. 5527.6.06 ВТ 002791	27.06.06	временно до 26.12.08
4	3-Амино-N-(карбоксиметил)-N,N-диметил-N-кокоацил(производные)-1-пропанаминий внутренняя соль	61789-40-0	N-(3-Кокоамидопропил)-N,N-диметил-N-карбоксиметилбетаин; кокоамидопропилбетаин	77.99.26.8.У. 5553.6.06 ВТ 002765	27.06.06	временно до 13.12.08
5	N-(2-Аминоэтил)-N'-[2-[(2-аминоэтил)амино]-этил]-1,2-этандиамина $C_8H_{23}N_5$	112-57-2	1,4,7,10,13-Пентаазатридекан; 3,6,9-триазаундекан-1,11-диамин; тетрен; тетраэтиленпентамин	77.99.27.8.У. 5533.6.06 ВТ 002774	27.06.06	временно до 19.12.08
6	Бис(гидрированный талловый алкил)диметиламинийбентонит	68953-58-2	Бис(гидрированный талловый алкил) диметиламмония соль с бентонитом; бис(гидрированный талловый алкил) диметиламмоний; бентонит	77.99.27.8.У. 5546.6.06 ВТ 002772	27.06.06	временно до 15.12.08
7	N,N-Бис(2-гидроксиэтил)кокоалкиламид	68603-42-9	N,N-Бис(2-гидроксиэтил) кокосового масла амид; N,N-бис(2-гидроксиэтил) жирных кислот кокосового масла амид; диэтаноламид кислот кокосового масла; N,N-бис(2-гидроксиэтил)кокоалкиламид	77.99.26.8.У. 5543.6.06 ВТ 002780	27.06.06	временно до 20.12.08
8	N,N-Бис[3-(диметиламино)пропил]-N',N'-диметил-1,3-пропандиамина $C_{15}H_{36}N_4$	33329-35-0	3,3',3''-Три (диметиламино)трипропиламин; трис(3-диметиламино)пропиламин; POLYCAT* 9 Catalyst (Поликат*9 катализатор); Katalysator-Amin 93290	77.99.26.8.У. 5442.6.06 ВТ 002803	26.06.06	временно до 15.02.09
9	Бис(1-метилэтил)нафталин $C_{16}H_{20}$	38640-62-9	Диизопропилнафталин, бис(1-метилэтил) нафталин	77.99.27.8.У. 5538.6.06 ВТ 002761	27.06.06	временно до 12.12.08
10	Бис(1-метилэтил)нафталинсульфоновая кислота $C_{16}H_{20}O_3S$	28757-00-8	Диизопропилнафталинсульфоновая кислота	77.99.27.8.У. 5556.6.06 ВТ 002762	27.06.06	временно до 12.12.08
11	N,N'-Бис(2-фуранилметил)гексан-1,6-диамин $C_{16}H_{20}N_2O_2$	17329-19-0	N,N'-Гексаметиленбисфурфуриденамин; N,N'-дифурфуриденгексаметилендиамин; 1,6-бисфурфуриденгексаметилендиамин; бифургин	77.99.26.8.У. 5448.6.06 ВТ 001726	26.06.06	временно до 21.02.09
12	Гексадекановая кислота $C_{16}H_{32}O_2$	57-10-3	Пентадеканкарбоновая кислота; н-гексадекановая кислота; гексидециловая кислота; цетиловая кислота, пальмитиновая кислота	77.99.27.8.У. 5532.6.06 ВТ 002775	27.06.06	временно до 19.12.08
13	Гидроксиацетат натрия $C_2H_3NaO_3$	2836-32-0	Гидроксиуксусной кислоты натриевая соль; гликолевой кислоты натриевая соль; гликолят натрия	77.99.27.8.У. 5545.6.06 ВТ 002785	27.06.06	временно до 26.12.08

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
14	N,N-Диалкил(талловый гидрированный)-N-метилбензолметанаминий-хлорид	61789-73-9	Диалкил (талловый гидрированный) метилбензиламмоний хлорид; бензилбис (алкил талловый гидрированный) метиламмоний хлорид	77.99.27.8.У. 5541.6.06 ВТ 002778	27.06.06	временно до 19.12.08
15	N,N-ДиалкилC ₁₄₋₁₈ -N,N-диметиламинийхлорид C ₃₀₋₃₈ H ₆₄₋₈₀ ClN	68002-59-5	ДиалкилC ₁₄₋₁₈ -диметиламиний-хлорид; диалкилC ₁₄₋₁₈ -диметиламмоний хлорид	77.99.27.8.У. 5542.6.06 ВТ 002779	27.06.06	временно до 19.12.08
16	N, N - Д и м е т и л - проп-2-енамид C ₅ H ₉ NO	2680-03-7	Диметиламид акриловой кислоты; N,N-диметилакриламид	77.99.27.8.У. 5530.6.06 ВТ 002788	27.06.06	временно до 26.12.08
17	Димер дец-1-ена [C ₁₀ H ₂₀] ₂	17438-89-0	Олефины C ₂₀ разветвленные, димер 1-децена негидрированный; разветвленный эйкозен; C ₂₀ Olefin; branched (1-decene dimer)	77.99.26.8.У. 5284.6.06 ВТ 002823	14.06.06	временно до 31.05.09
18	N,N-Диметил-1,3-пропандиамин C ₅ H ₁₄ N ₂	109-55-7	3-Аминопропилдиметиламин; N,N-диметил-1,3-диаминпропан; 1-амино-3-диметиламинопропан; 3-(диметиламино)-1-пропанамин; 3-амино-1-(диметиламино) пропан; γ-диметиламинопропиламин; 3-диметиламинопропиламин; Catalyst amine 93150	77.99.26.8.У. 5444.6.06 ВТ 002799	26.06.06	временно до 15.02.09
19	N-[3-(Диметиламино)пропил]кокоамид-N-оксид	68155-09-9	3-(N,N-Диметиламино)пропилкокоамид N-оксид	77.99.27.8.У. 5554.6.06 ВТ 002764	27.06.06	временно до 12.12.08
20	N,N-Диметилциклогексанамин C ₈ H ₁₇ N	98-94-2	N-Циклогексилдиметиламин; циклогексилдиметиламин; N,N-диметилциклогексиламин; Katalysator-Amin 93040	77.99.26.8.У. 5446.6.06 ВТ 002802	26.06.06	временно до 15.02.09
21	1,4-Дициклогексилсульфобутандиоат натриевая соль C ₁₆ H ₂₅ NaO ₇ S	23386-52-9	Дициклогексильный эфир сульфосукциновой кислоты натриевая соль; бисциклогексилсульфосукцинат натрия; 1,4-дициклогексилсульфосукцинат натриевая соль	77.99.27.8.У. 5526.6.06 ВТ 002792	27.06.06	временно до 26.12.08
22	2-Метил-2-[(1-оксо-2-пропенил)амино]-1-пропансульфоновая кислота C ₇ H ₁₃ NO ₄ S	15214-89-8	2-Акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота	77.99.27.8.У. 5525.6.06 ВТ 002793	27.06.06	временно до 26.12.08
23	1-Метоксипропан-2-ол C ₄ H ₁₀ O ₂	107-98-2	1-Монометиловый эфир 1,2-пропиленгликоля; пропиленгликольметиловый эфир; альфа-метиловый эфир пропиленгликоля; 1-метокси-2-гидроксипропан; 2-метокси-1-метилэтанол; 1-метокси-2-пропанол	77.99.27.8.У. 5557.6.06 ВТ 002795	27.06.06	временно до 26.12.08
24	диНатрий пероксидисульфат Na ₂ O ₈ S ₂	7775-27-1	Натриевая соль пероксидисерной кислоты; натрий надсерноокислый; натрий персульфат; натрий пероксидисульфат; натрий пероксодисульфат	77.99.27.8.У. 5524.6.06 АТ 002794	27.06.06	временно до 26.12.08