



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Лисовик Ж.А., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Лузник Е.А. Методы химико-токсикологического анализа в диагностике сочетанных отравлений психотропными препаратами	2
Алехнович А.В., Кожевников В.А., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Нарушения нейроэндокринной регуляции в токсикогенной стадии острых отравлений психотропными препаратами	6
Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Капанадзе Г.В., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта некоторых алкиламмониевых производных ксантина	12
Соседова Л.М., Капустина Е.А. Влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в отдаленный постконтактный период	17
Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Сутункова М.П., Валамина И.Е., Береснева О.Ю., Дегтярева Т.Д., Ерёмченко О.С. Ослабление цитотоксического, фиброгенного и мутагенного эффектов хризотил-асбеста в эксперименте на фоне влияния комплекса биопротекторов	21
Бушма К.М., Бушма М.И. Роль систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек в предрасположенности кроликов с гидронефрозом к нефротоксичности аминогликозидов на примере гентамицина	27
Жуков В.Е., Скалич И.П. Влияние однократного действия Т-2 токсина на всасывание аминокислот в тонком кишечнике белых беспородных крыс	32
Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Модель биотрансформации ксенобиотиков <i>in vitro</i> : действие фракции печени S9 на токсичность ряда противовирусных препаратов	35
Дурнев А.Д., Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е. Оценка иммуноотоксического действия препарата «Диабета»	39
Нам спрашивают	42
Некролог	
Шульга Виктор Яковлевич (1938–2008)	43
Рецензии	43
Съезды, конференции, совещания	45
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Новые гигиенические нормативы	48
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам	50
Перечень химических и биологических веществ, для которых в сентябре-октябре 2008 г. закончился срок действия государственной регистрации	51
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 82)	51

Lisovik Zh.A., Belova M.V., Pyashenko K.K., Petrov S.I., Luzhnikov Ye.A. Methods of chemo-toxicological analysis in diagnosis of joint poisonings by psychotropics	2
Alekhovich A.V., Kozhevnikov V.A., Pyashenko K.K., Yelkov A.N. Disturbances in neuroendocrinal regulation at the toxicogenic stage of acute poisonings by psychotropics	6
Zobov V.V., Lantsova A.V., Zobov A.V., Kapanadze G.V., Akamsin V.D., Galyametdinova I.V., Gorbunov S.M., Reznik V.S. Toxicity and therapeutic range of some alkylammonium derivatives of xanthine	12
Sosedova L.M., Kapustina Ye.A. Inhalation impact posed by vinyl chloride on the behavior of white rats in a distant post-contact period	17
Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sutunkova M.P., Valamina I.Ye., Beresneva O.Yu., Degtyaryova T.D., Yeryomenko O.S. Slackening of cytotoxic, fibrogenic and mutagenic impacts produced by chrysotile asbestos in experiments on the background of effects of a complex of bioprotectors	21
Bushma K.M., Bushma M.I. Role of lipid peroxidation systems and ant-oxidative protection of kidneys in predisposition of rabbits with hydronephrosis to nephrotoxicity posed by amino glycosides on the example of gentamicin	27
Zhukov V.Ye., Skalich I.P. Effect of a single exposure to T-2 toxin on absorption of amino acids in the small intestine of white rats	32
Yeropkin M.Yu., Yeropkina E.M. Model of biotransformation of xenobiotics <i>in vitro</i> : effect of liver fraction S9 on toxicity of some antiviral preparations	35
Durnev A.D., Kovalenko L.P., Shipayeva Ye.V., Spasov A.A., Samokhina M.P., Bulanov A.Ye. Evaluation of immunotoxic action of the preparation «Diabeta»	39
We are queried	42
Obituary	
Shulga Victor Yakovlevich (1938–2008)	43
Reviews	43
Congresses, conferences, meetings	45
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES	
New hygienic standards	48
New publications on toxicology and related disciplines	50
List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in September-October 2008	51
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 82)	51

УДК 615.214.099.074

Ж.А.Лисовик, М.В.Белова, К.К.Ильяшенко, С.И.Петров, Е.А.Лужников

МЕТОДЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ СОЧЕТАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва*

Обследовано 198 пациентов с острыми отравлениями сочетаниями психотропных препаратов. С использованием комплекса методов химико-токсикологического анализа выявлены изменения биотрансформации психотропных препаратов, выражающиеся в угнетении их метаболизма и задержке в организме активных метаболитов. Сделан вывод о необходимости комбинированного использования нескольких методов химико-токсикологического анализа для более полной диагностики и оценки состояния больного при сочетанных острых отравлениях психотропными препаратами.

Ключевые слова: методы анализа, острые отравления, сочетание психотропных препаратов.

Введение. За последние годы возросло число острых отравлений двумя и более психотропными препаратами (ПП). Отравления отличаются более тяжелым и длительным течением, представляют трудности в клинической диагностике и лечении. При сочетанном отравлении ПП (СОПП) обычно ориентируются на фармакологические свойства отдельных препаратов, что не всегда правильно, учитывая сложный механизм их взаимодействия в организме [1]. В процессе метаболизма многие ПП образуют активные метаболиты, обладающие свойствами исходного вещества или общей токсичностью [4, 5, 9]. Все это имеет большое значение как для лабораторной диагностики СОПП, прогноза их течения, так и для выбора детоксикационной терапии и оценки ее эффективности. В химико-токсикологическом анализе используются методы, обладающие разными аналитическими возможностями, т. е. они позволяют определить в биосредах пострадавших либо принадлежность к определенным группам лекарств, либо конкретные препараты и их метаболиты, а также установить их концентрации в крови и моче [11, 16].

Целью настоящей работы является выбор оптимальной системы химико-токсикологического анализа для диагностики СОПП с учетом особенностей токсикокинетики препаратов, обусловленных их совместным приемом.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились сыворотка, плазма крови и моча 198 больных с острыми СОПП, а именно, производными бензодиазепинового ряда (БЗ), барбитуровой кислоты (Б), фенотиазина (Ф), а также амитриптилином (А), лепонексом (Л), карбамазепином (КБ).

Иммунохимический метод в варианте поляризационного флуоресцентного иммуноанализа

(ПФИА) проводили на анализаторе AxSYM фирмы АББОТТ (США) [7, 16]. Использовали хроматографические методы. Для скрининг-диагностики и качественного обнаружения ПП применяли тонкослойную хроматографию (ТСХ) [11, 12]. Качественное и количественное определение ПП и их метаболитов в моче и сыворотке крови осуществляли с помощью автоматического анализатора REMEDI HS, BioRAD (США) представляющего собой многоколоночный высокоэффективный жидкостный хроматограф с УФ-детектированием; применяли режимы Screen-QLP или Lab-QLP. Количественное определение ПП в биосредах больных проводили методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) на приборе Кристалл 5000.1 (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Хроматомасс-спектрометрию (ХМС) на приборе Shimadzu GCMS-QP 5050 использовали для подтверждающих исследований и обнаружения некоторых метаболитов [7, 16].

Результаты и обсуждение. Первично для постановки диагноза отравления осуществляли скрининговое исследование мочи пациентов методами ТСХ и/или ПФИА. Они позволяли провести качественную групповую идентификацию присутствующих токсикантов. Особое значение на этом этапе имел ПФИА, который обладает высокой чувствительностью и групповой специфичностью. Отрицательный результат, полученный при этом исследовании, означает отсутствие целой группы веществ, а положительный – требует обязательного подтверждения (для исключения ложноположительных результатов, возможных из-за кросс-реактивности) каким-либо хроматографическим методом. Кроме того, не существует реактивов для определения Л и Ф методом ПФИА. Для их скринингового

обнаружения использовали только ТСХ.

По результатам химико-токсикологической диагностики установлено, что в 67,7% наблюдений отравление происходило вследствие приема 2-х препаратов, 22,2% больных использовали сочетание 3-х препаратов, а 10,1% – 4-х и более.

У подавляющего числа пациентов в биосредах были выявлены БЗ. Для фармакокинетики БЗ характерны: наличие активных метаболитов, обладающих свойствами основного вещества; высокое связывание с белком (для диазепама, например, до 99%) и длительное нахождение в организме, как исходного вещества, так и активных метаболитов. Некоторые БЗ, в частности, диазепам, способны влиять на фармакодинамику и фармакокинетику лекарств, принятых совместно с ними [1, 4, 8, 10].

Наиболее часто (55 случаев) обнаруживали сочетание БЗ с Б. Эти препараты имеют сходный механизм фармакологического действия (через изменение чувствительности ГАМК-рецепторов) [9, 10], тем самым потенцируя эффект друг друга [5, 8, 17], их метаболизм осуществляется одним и тем же изоферментом цитохрома P450 [8]. В большей части наблюдений встречались сочетания более низких концентраций БЗ с высокими уровнями Б. Это может быть следствием как исходно высоких принятых доз Б, так и конкурентного вытеснения их из связи с белком препаратами БЗ, обладающими очень высокой степенью связывания с белком. У 19-ти больных методами ВЭЖХ и ГХ/МС в сыворотке крови определены уровни фенобарбитала (от 18,3 до 90,5 мкг/мл), диазепама (от 0,3 до 5,6 мкг/мл) и его активного метаболита N-дезметил-диазепама (от 0,2 до 3,4 мкг/мл).

Сопоставление их концентраций в крови с клинической картиной отравления показало, что токсические эффекты проявляются уже при верхних значениях терапевтических концентраций обоих препаратов. Обращает внимание, что в этих случаях уровень дезметильного метаболита ниже, чем при однократном приеме терапевтической дозы одного диазепама [17, 19]. Вероятно, это обусловлено тем, что из-за высокой степени связывания БЗ с белком и депонирования в тканях снижается его метаболизм, и в крови преобладают Б. При токсических концентрациях Б и БЗ в крови уровень дезметильного производного значительно выше, чем в ранее рассмотренных вариантах, вероятно, как вследствие высокого содержания основного вещества и нарушения выведения, а также, возможного торможения окислительных метаболических реакций, следующих за образованием дезметил-БЗ. Известно, что в терапевтических концентрациях фенобарбитал и диазепам являются индукто-

рами микросомальных ферментов, ускоряя метаболизм собственный и совместно принятых с ними ПП [4, 8, 9, 10]. Как показали наши исследования, при их токсических концентрациях в крови происходит замедление метаболизма.

В 37-ми случаях обнаружено сочетание Л и БЗ в концентрациях 0,08 – 5,83 мкг/мл и 0,5 – 6,8 мкг/мл соответственно. Обоим ПП свойственно наличие дезметильных активных метаболитов, кумулятивного эффекта; с точки зрения фармакодинамики они потенцируют друг друга с усилением токсических эффектов [8, 10, 17, 18]. Первые симптомы отравления этими препаратами так же, как и в предыдущей группе больных, появляются при их терапевтических концентрациях в сыворотке крови, а уровни их дезметильных метаболитов так же ниже, чем при моно отравлениях. Наряду с этим, обнаруживали коротко живущий активный метаболит N-оксид Л в концентрациях до 0,5 мкг/мл; при моно отравлениях он отсутствует или обнаруживается в значительно более низких количествах [16, 19]. В литературе есть сведения, что N-оксид Л может подвергаться обратной биотрансформации в Л, тем самым, поддерживая его длительную циркуляцию в организме [14]. Известно, что указанные метаболиты Л при терапевтическом приеме довольно быстро выводятся из организма [10, 14, 15]. Полученные нами результаты позволили сделать предположение о задержке их в организме при отравлениях. Элиминация дезметильных и гидроксильных производных с мочой была более продолжительна по времени, что также подтверждало наше мнение.

Первичное исследование на наличие Л в моче делали методом ТСХ, т. к. реактивы для его определения иммунным методом не производятся. Следует помнить, что из-за особенностей фармакокинетики концентрация Л в моче может оказаться ниже предела определения метода, а обнаруживаться могут только метаболиты, которые имеют сходство с метаболитами БЗ. То есть при использовании только ТСХ присутствие Л в малых концентрациях может быть замаскировано БЗ. В связи с этим мы использовали ХМС, ГЖХ или ВЭЖХ, обладающие индивидуальной и более высокой чувствительностью, позволяющие дифференцировать метаболиты и определять каждый ПП. Поскольку для определения кислородсодержащих метаболитов методом ГЖХ требуются специальные операции пробоподготовки, предотвращающие их термическое разложение [11, 15], то приоритетным при данных исследованиях является ВЭЖХ, которая позволяет в одной пробе определять и сам Л, и его активные метаболиты – N-дезметил-, N-оксиды, и неактивные – гидроксильно-

ные производные [16].

Сочетание БЗ с А в концентрациях 0,17–16,70 и 0,51–5,9 мкг/мл, соответственно, присутствовало у 18-ти больных. Являясь ингибиторами метаболических ферментов, трициклические антидепрессанты, особенно А, оказывают существенное влияние на фармакокинетику и токсичность многих лекарственных препаратов, в частности, БЗ [1, 8, 10]. Известно, что при совместном приеме, они потенцируют действие друг друга с увеличением токсичности. Обращает на себя внимание, что уровни А в крови при сочетанных с БЗ и моно отравлениях практически не отличались, а дезметил-А были ниже, что указывало на замедление метаболизма А, отмеченное Д.И. Малиным [8] при лечении пациентов этими ПП.

Химико-токсикологический анализ с помощью ФПИА определяет сумму трициклических антидепрессантов и их метаболитов, не дифференцируя, например, А и имипрамин. Однако их действие на организм человека и взаимодействие с другими ПП различны [4, 8, 10]. Поэтому необходимо использовать хроматографические методы анализа, позволяющие дифференцировать каждый из препаратов группы антидепрессантов.

У 11-ти больных выявлено сочетание Ф и БЗ. Известно, что Ф усиливают нейротоксический эффект БЗ [4, 8, 10]. Коммерческих наборов для определения Ф методом ПФИА не производится. Для качественной идентификации использовали цветную реакцию с реактивом Фореста и ТСХ. Для токсиметрических исследований применяли ВЭЖХ и систему ХМС, в которой обнаруживались исходные вещества Ф и БЗ, сульфоксиды, дезметильные производные Ф и БЗ и др. метаболиты.

В сыворотке крови регистрировали следующие уровни наиболее часто встречающихся ПП этих групп: аминазина 0,8–5,6 мкг/мл, а диазепам 0,49–3,1 мкг/мл. Провести сравнительную оценку изменения образования активных метаболитов Ф — дезметильных и сульфооксидных производных, не представлялось возможным, т. к. в доступной литературе мы не обнаружили сведений об их концентрациях при терапевтическом приеме.

У 8-ми больных было обнаружено сочетанное отравление КБ с БЗ. Используя только ТСХ трудно идентифицировать БЗ при наличии КБ и его метаболитов в биосредах организма, поэтому их присутствие подтверждали с помощью иммунных или более информативных хроматографических методов. ПФИА обнаруживает в сыворотке крови КБ и его эпоксид в сумме. ВЭЖХ позволял определять в одной пробе индивиду-

ально каждое из этих веществ, а также 10,11-дигидрокси-КБ. Определение кислородсодержащих метаболитов КБ методом ГЖХ и ХМС затруднено из-за недоступности их стандартов и необходимости дериватизации образцов, для сохранения целостности их структуры. Метод ХМС использовали как подтверждающий.

Концентрации КБ и диазепам, как наиболее часто встречающегося представителя БЗ, в сыворотке крови находились в пределах 6,5–50,8 мкг/мл и 0,45–3,2 мкг/мл соответственно. Обнаружено, что клинические проявления интоксикации разной тяжести наблюдались при более низких концентрациях исследуемых ПП, чем при отравлении каждым из них в отдельности [16].

Окисление КБ происходит по эпоксид-диольному пути [5]. Следует подчеркнуть, что эпоксиды относятся к общетоксическим метаболитам, которые при слабости обезвреживающих систем способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, нарушать синтез нуклеиновых кислот [5, 6, 17]. При СОПП нами обнаруживался КБ-эпоксид в концентрациях 0,5–20,5 мкг/мл, которые выше, чем при использовании КБ с терапевтическими целями [2, 19] и находятся в том же интервале, что при моно отравлениях КБ [6, 16]

Другие сочетания ПП, не включающие БЗ, диагностировались в единичных случаях. Неблагоприятным оказалось сочетание Л и КБ. Известно, что совместный прием этих ПП даже в терапевтических дозах повышает риск проявления токсических эффектов каждого из них, включая нарушения функции ЦНС, внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, в большей степени проявляется гепатотоксичность [9, 10, 13, 18]. Вариабельность их фармакокинетики делает проявления этого действия непредсказуемым [1, 2, 6, 18]. КБ известен как индуктор микросомального окисления, что должно стимулировать его собственный метаболизм и совместно принятых с ним препаратов [2, 5, 9, 10]. Однако это свойство проявляется, прежде всего, при длительном лечении в терапевтических дозах. При однократном приеме большой дозы КБ наблюдали накопление в кровеносном русле нестабильного и токсичного метаболита КБ-эпоксида, вероятно вызванного блокадой фермента эпоксидгидразы, катализирующей переход эпоксида в дигидродиол [17]. Обнаруженные нами низкие уровни КБ-эпоксида 0,15–1,9 мкг/мл при терапевтических концентрациях КБ в крови при его сочетании с Л и БЗ и высокие до 21 мкг/мл — при его токсических концентрациях, мы расценивали проявлением указанного явления.

В отношении биотрансформации Л наблюдались выше отмеченные тенденции. Выраженная гепатотоксичность, обнаруженная разными авторами при моно отравлениях этими препаратами [2, 13], возможно, наряду с рассмотренными выше факторами, приводила к торможению метаболизма Л и накоплению липофильных компонентов — исходных веществ и дезметильных метаболитов. На это указывает и наличие при токсических концентрациях Л в крови N-оксида, токсичного и нестабильного его метаболита, который обычно быстро выводится из организма или переходит в неактивный метаболит [10, 14, 16]

У 55-ти пациентов в биосредах обнаружили наличие трех ПП, из них в 34-х случаях присутствовали БЗ, которые в 24-х исследованиях сочетались с Б. Третьим препаратом чаще выступали КБ или А. У единичных пациентов было обнаружено более трех ПП. При сочетанных отравлениях тремя и более ПП мы наблюдали тенденции их биотрансформации, отмеченные при отравлениях двумя ПП.

Заключение. С помощью проведенных исследований установлено, что наличие терапевтических концентраций ПП у пациентов с сочетанными отравлениями сопровождается первыми специфическими клиническими симптомами острого отравления. Высокие концентрации изучаемых ПП в крови приводят к изменениям их биотрансформации, выражающимся в угнетении их метаболизма и задержкой в организме активных метаболитов.

Это доказывает необходимость комбинированного использования нескольких методов анализа при химико-токсикологической диагностике СОПП, что позволяет выявлять как сами препараты, так и их активные метаболиты. Так, обнаружение бензодиазепинов должно проводиться ПФИА и ТСХ, а выведение их метаболитов отслеживаться методом ТСХ или ГЖХ. При диагностике отравлений лепонексом и фенотиазинами, для определения которых не существуют иммунные диагностикумы, в сочетании с другими ПП, используются ТСХ и характерные цветные реакции. Для установления тяжести СОПП следует оценивать концентрацию конкретных ПП (амитриптилина, карбамазепина, лепонекса, индивидуальных барбитуратов и фенотиазинов) методами ГЖХ, ВЭЖХ, ХМС. Для прогнозирования общетоксического эффекта при СОПП необходимо определять и в последствие отслеживать уровни активных метаболитов амитриптилина, карбамазепина, лепонекса, фенотиазинов методами ВЭЖХ или ХМС.

Список литературы

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбиниро-

ванное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия, 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 4–8.

2. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб: Речь, 2000. — 203 с.

3. Зимица Л.Н. Морфологическая диагностика гепатопатий лекарственной этиологии // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. — М., 2003. — С. 344-345.

4. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник. — М.: ГОЭТАР Медицина, 1999. — 528 с

5. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1981. — 344 с.

6. Лисовик Ж.А., Белова М.В., Коваленко Л.А. Об особенностях действия карбамазепина при острых отравлениях // Токсикологический вестник, 2003. — № 3. — С. 24-28.

7. Лисовик Ж.А., Леженкина Н.Ф., Ливанов А.С. и др. Использование автоматических анализаторов в диагностике острых отравлений лекарственными и наркотическими средствами // Токсикологический вестник, 2005. — № 2. — С. 2-5.

8. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств // Психиатрия и психофармакотерапия, 2000. — Т. 2. — № 6. — С. 172–176; 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 20-24.

9. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практик. врачей. Под общ. ред. Ю.Б.Белоусова, М.В.Леоновой. — М., 2002. — 368 с.

10. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: Астрафармсервис, 2004. — 1488 с.

11. Химико-токсикологическая диагностика острых химических отравлений. Составители: Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клюев А.Е., Остапенко Ю.Н. — М.: ООО «Графикон Принт», 2007. — 120 с.

12. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание. Методические указания. Под ред. Б.Н.Изотова. — М., 1989. — 122 с.

13. Hammer M., Kurz H., Kurzthaler I. et al. Hepatotoxicity of clozapine // J. Clin. Psychopharmacol., 1997. — № 17 (4). — P. 314-317.

14. Jann M.W., Grimsley S.R., Gray E.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine // Clin. Pharmacokinet., 1993. — V. 24 (2). — P. 161-176.

15. Markowitz J.S., Patrick K.S. Thermal degradation of clozapine-N-oxide to clozapine during gas chromatographic analysis // J. Chrom. B: Biomed. Appl. 1995., — № 668 (1). — P. 171-174.

16. Ostapenko Ju., Belova M., Lisovik Z. et al.

Comparative Assessment of Blood and Urine Analyses in Patients with Acute Poisonings by Medical, Narcotic Substances and Alcohol in Clinical Toxicology // VII Symposium Progress in clinical and forensic toxicology. — Przegląd Lekarski, 2005. — V. 62. — № 6. — P. 591-594.

17. Pfeifer S., Borhert H.H. *Pharmakokinetik und biotransformation.* — Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 1980. — 144 s.

18. Prior T.I., Chue P.S., Tibbo P. et al. *Drug metabolism and atypical antipsychotics // Eur. Neuropsychopharmacol., 1999. — № 9 (4). — P. 301-309.*

19. *Therapeutic and Toxic Drug Concentrations // Bulletin of TIAFT, 1996. — V. 26. — № 1. Supplement.*

Материал поступил в редакцию 20.11.07.

Zh.A.Lisovik, M.V.Belova, K.K.Ilyashenko, S.I.Petrov, Ye.A.Luzhnikov

METHODS OF CHEMO-TOXICOLOGICAL ANALYSIS IN DIAGNOSIS OF JOINT POISONINGS BY PSYCHOTROPICS

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

198 patients with acute joint poisonings by psychotropics were examined. The use of a complex of methods of chemico-toxicological analysis allowed to find out changes in biotransformation of psychotropics. These changes expressed in suppression of metabolism and retention of active metabolites in the organism. A conclusion was drawn about a necessity to use several combined methods of chemo-toxicological analysis for a more perfect diagnosis and evaluation of the patient's status at acute joint poisonings by psychotropics.

УДК 615.214.099.036.11.092

А.В.Алехнович^{1*}, В.А.Кожевников¹, К.К.Ильяшенко², А.Н.Ельков²

НАРУШЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

¹Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

²НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

Изучали реакцию гипофизарно-надпочечниковой системы, а также гормонов щитовидной и поджелудочной желез и определяли их место в системном ответе организма при отравлениях психотропными препаратами у 155 пациентов с различной тяжестью химической травмы. Установлено, что с нарастанием тяжести химической травмы в сыворотке крови увеличивается содержание АКТГ и кортизола преимущественно в вечернее время. Нарушается циркадный ритм секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, который достигает своих максимальных проявлений у наиболее тяжелых пациентов. С нарастанием тяжести отравлений психотропными препаратами показатели нейроэндокринной регуляции постепенно приобретают ведущее значение в формировании функциональных систем. Критическое несоответствие пластических, энергетических потребностей организма механизмам их нейроэндокринной регуляции в токсикогенной стадии химической болезни подтверждается включением у пациентов с неблагоприятным исходом во второй и третий факторы гормонов щитовидной железы и инсулина.

Ключевые слова: компенсаторные реакции, нейроэндокринная регуляция, гипофизарно-надпочечниковая система, острые отравления, психотропные препараты.

Введение. Острые отравления психотропными препаратами (ОПП) являются важной медицинской и социальной проблемой, т. к. представляют собой наиболее распространенную патологию в общей структуре острых экзотоксикозов с высокой летальностью у тяжелого контин-

гента больных [7, 8]. Известно, что ОПП уже в первые часы развития сопровождаются нарушениями лабораторных показателей гомеостаза [4], что с одной стороны отражает этапы формирования адаптационных процессов, а с другой играет важную роль в патогенезе отравлений.

По современным представлениям, ключевое место в формировании ответных реакций орга-

* — фрагмент диссертационной работы

низма на экстремальное воздействие, принадлежит нейроэндокринной регуляции, и в первую очередь, гипофизарно-надпочечниковой системе [9, 11, 12]. Однако ее изучению при острых отравлениях посвящены единичные работы середины 90-х годов прошлого столетия [6, 11]. Вместе с тем, очевидно, что более углубленное изучение этой проблемы расширит представление о патогенезе ОПП и будет способствовать оптимизации лечебных мероприятий.

Цель работы – исследовать характер реакций гипофизарно-надпочечниковой системы, гормонов щитовидной и поджелудочной желез и определить их место в системном ответе организма при ОПП.

Материалы и методы исследований. Обследовано 155 пациентов в токсикогенной стадии ОПП различной тяжести. Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с использованием наборов реагентов Immunotech (Чехия) и CIS (Франция). Регистрацию и обсчет результатов проводили на гамма-счетчике Clinigamma, производства фирмы LKB, Швеция. Количество АКТГ и кортизола определяли два раза в сутки. Время забора крови 8.45 – 9.15 и 20.45 – 21.15. ТТГ, Т₄ и инсулина – один раз в сутки. Время забора крови 8.45 – 9.15.

Для определения достоверности различий между аналогичными показателями в разных группах больных был выбран критерий Стьюдента. Для оценки роли нейроэндокринной системы в патогенезе ОПП был использован факторный анализ (метод главных компонент) с использованием модифицированного пакета программ SSP, которому, наряду с указанными по-

казателями, были подвергнуты следующие: БЭ-АГМ – биоэлектрическая активность головного мозга; СМП254 – среднемолекулярные пептиды; МОС – минутный объем сердца; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; МДА – малоновый диальдегид; АОАК – антиоксидантная активность крови; Ht – гематокрит; ФГ – фибриноген; ФП-30 и 120 – фагоцитарный показатель при инкубации крови в течение 30 и 120 мин.; ФЧ-30 и 120 – фагоцитарное число при инкубации крови в течение 30 и 120 мин.; АФП-30 и 120 – абсолютный фагоцитарный показатель при инкубации крови в течение 30 и 120 мин.; Иб-30 и 120 – индекс бактерицидности при инкубации крови в течение 30 и 120 мин.; НСТ – тест поглощения нитросинего тетразолия; ЦПА – цитохимический показатель активности фагоцитов.

Факторные нагрузки менее 0,4 не учитывались.

Результаты и обсуждение. Представленные в табл. 1 данные показывают, что с нарастанием тяжести отравления уровень в крови АКТГ как в утренние, так и в вечерние часы увеличивался, хотя не выходил за рамки физиологических значений. При этом существенно изменялось соотношение между его утренней и вечерней продукцией, характеризующееся значительным преобладанием последней. Аналогичная ситуация отмечена и со стороны концентрации кортизола в крови больных.

Следовательно, изменения в работе гипофизарно-надпочечниковой системы при ОПП заключаются в нарушении циркадного ритма сек-

Таблица 1

Показатели нейроэндокринной системы в токсикогенной стадии острых отравлений психотропными препаратами различной тяжести (M±m)

Показатель	Норма	Тяжесть отравления			
		легкая, n = 36	средняя, n = 55	тяжелая, благоприятный исход, n = 43	тяжелая, неблагоприятный исход, n = 21
АКТГ 8.45–9.15, пг/мл	0 – 90	12,5±0,25	14,9±0,321	22,9±0,302	22,8±0,67
АКТГ 20.45–21.15, пг/мл	до 40% от утреннего кол-ва	7,9±0,28 (63,2%)	13,4±0,301 (89,9%)	28,6±0,332 (124,9%)	27,5±0,63 (120,6%)
Кортизол 8.45–9.15, нмоль/л	150–660	339±2	423±61	558±62	561±9
Кортизол 20.45–21.15, нмоль/л	30–40% от утреннего кол-ва	329±2 (97%)	457±31 (108)	617±22 (110,6%)	615±3 (109,6%)
ТТГ, мМЕ/л	0,17–4,0	1,2±0,01	1,07±0,031	0,88±0,022	0,91±0,03
Т ₄ , пмоль/л	11,5–23,2	19,3±0,25	19,3±0,37	19,0±0,38	20,1±0,44
Инсулин, мМЕ/л	5–25	13,5±0,28	13,4±0,29	13,5±0,25	13,3±0,45

Примечание: 1 – p < 0,05 между значениями показателя пациентов средней и легкой тяжести; 2 – p < 0,05 между значениями показателей пациентов тяжелой и средней степени

Участие нейроэндокринной регуляции в адапционных реакциях при отравлениях психотропными препаратами средней тяжести

№ п/п	Признак	Факторная нагрузка		
		I	II	III
1	Глазго	0,42		
2	БЭАГМ	0,47		
3	АКТГ, утро		0,49	
4	АКТГ, вечер		0,80	
5	Кортизол, утро			0,42
6	Кортизол, вечер			0,49
7	МОС	0,58		
8	ОПСС		0,43	
9	ОФВ1		0,50	
10	ЛИИ		0,43	
11	АЛТ			0,51
12	АСТ		0,53	
13	ЛДГ		0,40	
14	АОАК	0,42		
15	T-лимфоциты		0,41	
16	Ig A		0,42	
17	Ig M	0,49		
18	Ig G		0,50	
19	ФП-30	0,67		
20	ФЧ-120			0,41
21	АФП-120		0,48	
22	Иб-30		0,43	
23	ЦПА			0,85

реции АКТГ и кортизола за счет значительного повышения их вечерней концентрации. Данные факты доказывают участие нейроэндокринной системы в формировании компенсаторных реакций в токсикогенной стадии химической болезни и позволяют оценить обнаруженные изменения биохимического гомеостаза как стадию тревоги общего адапционного синдрома [12]. Повышение концентрации АКТГ и кортизола в сыворотке крови наблюдается при гипоксии, термических ожогах, травмах, а также у некоренного населения районов Крайнего Севера [3, 9, 10, 15]. Следовательно, активация гипофизарно-надпочечниковой системы носит неспецифический характер. При этом уровень гормонов обычно пропорционален величине воздействия того или иного фактора.

Г.А.Ливанов и соавторы [6], изучая нарушения функционального состояния систем гипофиз-гонады и надпочечников при отравлениях препаратами бензодиазепинового ряда, также обратили внимание на нарушение циркадно-

го ритма исследуемых гормонов. Наряду с этим, они отметили, что относительно тяжелой химической травме соответствовала подавленная реакция гипофизарно-надпочечниковой оси. Этот факт они объясняли ослаблением физиологических механизмов стресса специфическим вмешательством бензодиазепинов в центральную регуляцию системы [6]. В наших исследованиях при отравлении психотропными препаратами различных фармакологических групп обнаружено увеличение концентраций АКТГ и кортизола в пределах границ физиологической нормы. По видимому, обнаруженные высокие вечерние концентрации АКТГ и кортизола необходимы, в первую очередь, для энергетического и пластического обеспечения адапционных реакций. Такое же заключение делают многие исследователи [6, 9, 11, 12]. Кроме того, по мнению А.Мunck [14], воспалительные, иммунные, сердечно-сосудистые и центральные ответы на внешние стимулы могут стать разрушительными сами по себе в отсутствие контроля со сторо-

Участие нейроэндокринной регуляции в адапционных реакциях при отравлениях психотропными препаратами тяжелой степени (благоприятный исход)

№ п/п	Признак	Факторная нагрузка		
		I	II	III
1	Глазго	0,45		
2	БЭАГМ	0,48		
3	АКТГ, утро	0,55		
4	АКТГ, вечер	0,49		
5	Кортизол, утро	0,77		
6	Кортизол, вечер	0,69		
7	МОС			0,63
8	ОПСС			0,52
9	ОФВ ₁		0,42	
10	ЛИИ			0,84
11	АЛТ		0,76	
12	АСТ	0,47		
13	ЛДГ		0,47	
14	Общий белок		0,78	
15	Общий билирубин	0,42		
16	МДА	0,70		
17	АОАК	0,70		
18	ФГ	0,75		
19	Лейкоциты	0,63		
20	Т-лимфоциты	0,52		
21	Ig A		0,57	
22	Ig M	0,52		
23	Ig G		0,53	
24	ФП-30	0,48		
25	ФЧ-30	0,50		
26	ФЧ-120	0,74		
27	АФП-120	0,46		
28	Иб-30	0,44		
29	Иб-120	0,70		
30	ЦПА	0,52		

ны глюкокортикоидов, которые предотвращают чрезмерную активность защитных механизмов при стрессе. Вместе с тем известно, что высокие концентрации кортизола усиливают катаболические процессы. Организм не может долго существовать в таком форсированном режиме, так как существенно возрастает риск дезинтеграции различных систем [9].

Концентрация в сыворотке крови гормонов щитовидной железы, определяющих интенсивность основного обмена, у всех пациентов соответствовала нормальным значениям. При этом Т⁴ у больных с разной тяжестью интоксикации имел одинаковый уровень, а количество ТТГ с

нарастанием тяжести отравления достоверно уменьшалось, оставаясь в пределах нормальных величин, что может быть объяснено повышением в крови содержания контргормона – АКТГ. Гормоны щитовидной железы являются регулятором окислительно-восстановительных процессов и основного обмена, обеспечивают более интенсивное функционирование всего организма, влияют на основной обмен стероидных гормонов (их секрецию, транспорт, метаболизм), потенцируют метаболические эффекты адреналина, влияют на метаболизм гормонов и медиаторов симпатoadреналовой системы [13]. Концентрация инсулина при отравлениях психо-

Участие нейроэндокринной регуляции в адапционных реакциях при отравлениях психотропными препаратами тяжелой степени (неблагоприятный исход)

№ п/п	Признак	Факторная нагрузка		
		I	II	III
1	Глазго			0,93
2	БЭАГМ	0,42		
3	АКТГ, утро	0,77		
4	АКТГ, вечер	0,91		
5	Кортизол, утро	0,95		
6	Кортизол, вечер	0,63		
7	ТТГ		0,63	
8	T ₄		0,79	
9	Инсулин			0,92
10	СМП254			0,59
11	ЛИИ	0,53		
12	АЛТ	0,47		
13	АСТ	0,42		
14	Общий билирубин	0,42		
15	МДА		0,47	
16	АОАК		0,59	
17	Эр			0,54
18	Ht			0,59
19	ФГ	0,59		
20	Лейкоциты	0,59		
21	T-лимфоциты	0,58		
22	B-лимфоциты	0,70		
23	Ig A	0,57		
24	Ig M	0,75		
25	Ig G	0,68		
26	ФП-30	0,95		
27	ФП-120			0,97
28	ФЧ-30			0,99
29	ФЧ-120	0,80		
30	АФП-30	0,56		
31	АФП-120	0,40		
32	Иб-30		0,98	
33	Иб-120	0,86		
34	НСТ	0,80		
35	ЦПА	0,98		

тропными препаратами различной тяжести соответствовала норме.

Оценка вклада нейроэндокринной системы в формирование системного ответа организма на воздействие психотропных препаратов с помощью факторного анализа позволила установить, что при отравлении легкой степени ни один из рассмотренных показателей не вошел в первые

три фактора. В случае отравления средней тяжести утренние и вечерние концентрации АКТГ и кортизола вошли во второй и третий факторы, что указывает на участие системы в реализации компенсаторно-приспособительных механизмов (табл. 2). Однако на данном этапе гипофизарно-надпочечниковая система не является ведущей.

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что все показатели гипофизарно-надпочечниковой системы при отравлениях тяжелой степени с благоприятным исходом вошли в первый фактор, при этом возросли величины их факторных нагрузок, что указывает на приоритетность данной системы в формировании ответных реакций организма.

При неблагоприятном исходе химической травмы величины факторных нагрузок показателей гипофизарно-надпочечниковой системы, составивших первый фактор, были в ряду наиболее высоких, и, что особенно важно, во второй и третий факторы вошли ТТГ, Т4 и инсулин (табл. 4). Этот факт подчеркивает глубину нарушений пластического и энергетического дисбаланса организма, который становится критическим.

Вероятно, резко изменившиеся запросы организма по обеспечению пластическим материалом и энергией не соответствуют возможностям регуляторных, и, в первую очередь, нейроэндокринных механизмов. Следует особо отметить, что несмотря на нормальные значения, высокие факторные нагрузки инсулина при неблагоприятном исходе отравления указывают на его значение в танатогенезе данных заболеваний. Г.Селье [12] при стрессе описывает кратковременное (в течении первого часа) повышение концентрации инсулина в сыворотке крови, что необходимо для экстренной мобилизации энергетических резервов. Однако такое повышение не может продолжаться длительное время. Быстрое и значительное повышение концентрации инсулина в крови может привести к резкой гипогликемии, истощению энергетических депо (глюкагон гепатоцитов), вследствие этого к острому нарушению липидного обмена с развитием жировой дистрофии клеток, так как основным субстратом для синтеза АТФ в таких условиях будут служить жирные кислоты [2]. Возможно, этим можно объяснить острую мелкокапельную жировую дистрофию печени, обнаруженную Л.Н.Зиминой [5] на аутопсии уже в первые часы острых отравлений лепонексом и финлепсином, которая резко снижает детоксикационные возможности организма и способствует наступлению летального исхода. Следовательно, при отравлениях психотропными препаратами тяжелой степени первоочередные мероприятия медицинской помощи должны быть направлены не только на проведение комплекса методов искусственной детоксикации, но и на фармакологическую коррекцию наиболее важных показателей гомеостаза, а также энергетического обеспечения анаболических процессов.

Заключение. Острые отравления психотроп-

ными препаратами сопровождаются нарушением циркадного ритма секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, которое достигает своих максимальных проявлений при тяжелой химической травме. С нарастанием тяжести отравлений показатели нейроэндокринной регуляции постепенно приобретают ведущее значение в формировании компенсаторно-приспособительных механизмов. Критическое несоответствие пластических, энергетических потребностей организма и механизмов их нейроэндокринной регуляции в токсикогенной стадии химической болезни подтверждается включением у пациентов с неблагоприятным исходом во второй и третий факторы гормонов щитовидной железы и инсулина.

Список литературы

1. **Анохин П.К.** Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 446 с.
2. **Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** Биологическая химия: учебник / Под ред. С.С.Дебова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 528 с.
3. **Великанова Л.И.** Особенности секреции и метаболизма кортизола в условиях повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Автореф. дис. канд. биол. наук. — Л., 1983. — 26 с.
4. **Ермохина Т.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. и др.** Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей при критических концентрациях в крови азалапentina и финлепсина // *Токсикол. вестник*, 2004. — № 6. — С. 26-29.
5. **Зиминая Л.Н.** Анализ летальности при острых отравлениях лепонексом и финлепсином // *Сб.: диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия: Мат. науч.-практ. конф.* — Т. 160. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 2002. — С. 26-28.
6. **Ливанов Г.А., Пашина М.М.** Нарушение функционального состояния систем гипофиз-гонады и надпочечники при острых отравлениях препаратами бензодиазепинового ряда // *Острые отравления лекарственными веществами: Сб. науч. тр.* — Т. 90. — М.: НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, 1992. — С. 52-64.
7. **Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.** Острые отравления: руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
8. **Неотложная токсикология: руководство для врачей / Под ред. академика РАМН проф. Е.А.Лужникова.** — М.: Медпрактика-М, 2007. — 608 с.
9. **Панин Л.Е.** Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск: Наука, 1983. — 233 с.
10. **Раков А.Л.** Функциональное состояние систем гипоталамус-гипофиз-гонады и надпочечники у мужчин при ожоговой болезни: автореф. дис.

канд. мед. наук. – Л.: ВМедА, 1979. – 29 с.

11. Сапронов Н.С. Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 336 с.

12. Селье Г. На уровне целого организма: пер. с англ. – М.: Наука, 1972. – 121 с.

13. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 239 с.

14. Munck A., Naray-Fejes-Toth A. // *Ann. NY acad. sci.*, 1994. – V. 746. – P. 115-133.

15. Raff H. // *Amer. J. Physiol.*, 1983. – V. 244. – P. E453-E458.

Материал поступил в редакцию 07.03.08.

A.V.Alekhovich¹, V.A.Kozhevnikov¹, K.K.Ilyashenko², A.N.Yelkov²

DISTURBANCES IN NEUROENDOCRINAL REGULATION AT THE TOXICOGENIC STAGE OF ACUTE POISONINGS BY PSYCHOTROPICS

¹Russian Academy of Advanced Medical Studies

²N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Aid, Moscow

A study was performed on the response of the hypophysial and suprarenal system as well as hormones of thyroid gland and pancreas and their role in the systemic response of the organism at poisoning by psychotropic preparations in 155 patients with different severity of chemical trauma. It was found out that the amount of adrenocorticotrophic hormones (ACTH) and cortisol increases in the blood serum with the growing severity of a chemical trauma, mainly in the evening time. A daily secretion rhythm of hormones hypophysial and suprarenal axis is broken. It attains its maximum manifestation in the most severe cases. With increasing severity of poisoning by psychotropics, indicators of neuroendocrinal regulation gradually acquire its leading significance in the formation of functional systems. A critical non-compliance of the organism demands with their mechanisms of the neuroendocrinal regulation at the toxicogenic stage of a chemical illness is confirmed by engagement of endocrine hormones and insulin into the second and third factors of regulation in patients with unfavorable outcome.

УДК 615.272.099

В.В.Зобов, А.В.Ланцова, А.В.Зобов, Г.В.Капанадзе,
В.Д.Акамсин, И.В.Галяметдинова, С.М.Горбунов, В.С.Резник

ТОКСИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ШИРОТА НЕКОТОРЫХ АЛКИЛАММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова
Казанского научного центра РАН*

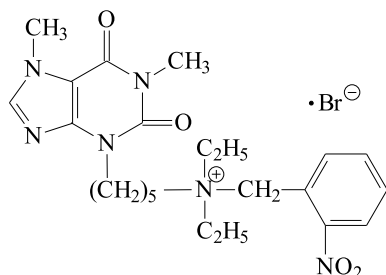
Ряд представителей N-[ω-(бензилдиэтиламмонио)алкильных] производных ксантина, содержащих 1–3 четвертичноаммониевые группы, с антихолинэстеразным типом действия «высокотоксичны» или «умереннотоксичны» относительно мышей и «практически нетоксичны» относительно дафний. В тестах «бег на третбане» и «вращающийся стержень» (мышь, в/б) вещества, у которых ксантиновый и аммонийные фрагменты разделяет пента- или гекса- метиленовая цепь, более фармакологически и экологически безопасны, чем прозерин и BW284c51.

Ключевые слова: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, токсичность, терапевтическая широта.

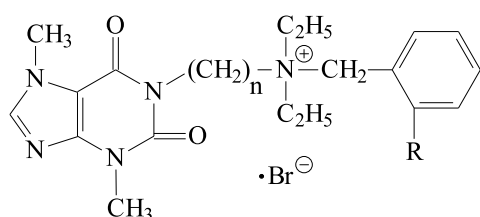
Введение. Пуриновый цикл, так же как и пиримидиновый, является основным N-гетероароматическим основанием природных нуклеотидов и нуклеозидов, играющих существенную роль в функционировании биосистем [1]. Поэтому теоретически его также можно вводить в молекулы в качестве фрагмента для дополнительного усиления связывания с ацетилхолин-

эстеразой (АХЭ; или с иной биомишенью) и получения соединений, способных избирательно влиять на функции локомоторных мышц без угнетающего действия на дыхание. В продолжение исследований [2–4], направленных на выявление среди алкиламмониевых ингибиторов холинэстераз веществ с высокими показателями как «фармакологической» («терапевтическая

широта» = DL_{50}/DE_{50}), так и «экологической» (CL_{50} , дафнии) безопасности нами был синтезирован и изучен ряд N-[ω -(бензильдиэтиламмонио)алкильных] производных ксантина (соединения I-XIX), содержащие 1–3 четвертично-аммониевые группы.



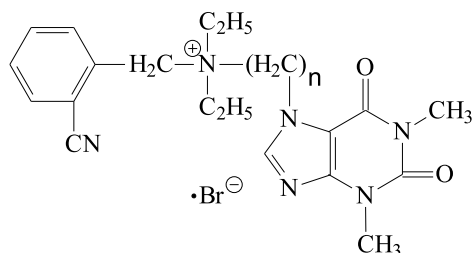
соединение I



соединения II-IV

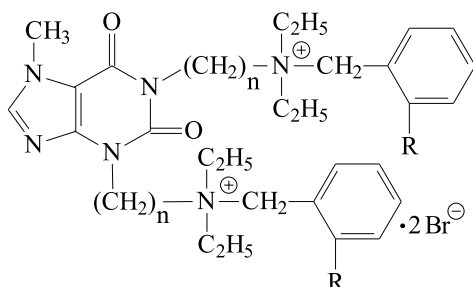
$n = 5$ (II, III), 6 (IV)

$R = NO_2$ (II, IV), CN (III)



соединения V-VII

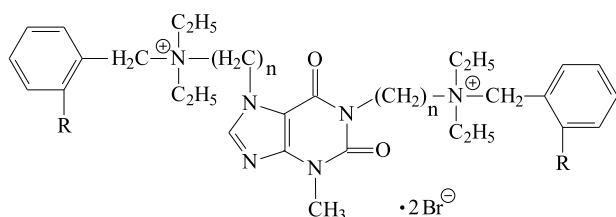
$n = 4$ (V), 5 (VI), 6 (VII)



соединения VIII-XI

$n = 4$ (VIII), 5 (IX, X, XI)

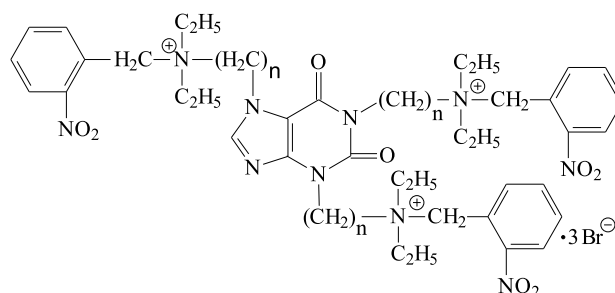
$R = NO_2$ (VIII, IX, XI), CN (X)



соединения XII-XVI

$n = 4$ (XII), 5 (XIII, XIV), 6 (XV), 10 (XVI)

$R = CN$ (XII, XIII, XV, XVI), NO_2 (XIV)



соединения XVII-XIX

$n = 4$ (XVII), 5 (XVIII), 6 (XIX)

Химические названия изученных соединений:

- 1,7-диметил-3-[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантинбромид (I);
- 3,7-диметил-1-[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантинбромид (II);
- 3,7-диметил-1-[5-(диэтил-2-цианбензиламмоний)пентил]ксантинбромид (III);
- 3,7-диметил-1-[6-(диэтил-2-нитробензиламмоний)гексил]ксантинбромид (IV);
- 1,3-диметил-7-[4-(диэтил-2-цианбензиламмоний)бутил]ксантинбромид (V);
- 1,3-диметил-7-[5-(диэтил-2-цианбензиламмоний)пентил]ксантинбромид (VI);
- 1,3-диметил-7-[6-(диэтил-2-цианбензиламмоний)гексил]ксантинбромид (VII);
- 7-метил-1,3-бис[4-(диэтил-2-нитробензиламмоний)бутил]ксантиндибромид (VIII);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантиндибромид (IX);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-цианбензиламмоний)пентил]ксантиндибромид (X);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантиндибромид (XI);
- 3-метил-1,7-бис[4-(диэтил-2-цианбензиламмоний)бутил]ксантиндибромид (XII);
- 3-метил-1,7-бис[5-(диэтил-2-цианбензиламмоний)пентил]ксантиндибромид (XIII);
- 3-метил-1,7-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантиндибромид (XIV);
- 3-метил-1,7-бис[6-(диэтил-2-цианбензиламмоний)гексил]ксантиндибромид (XV);
- 3-метил-1,7-бис[10-(диэтил-2-цианбензиламмоний)децил]ксантиндибромид (XVI);
- 1,3,7-три[4-(диэтил-2-нитробензиламмоний)бутил]ксантинтрибромид (XVII);
- 1,3,7-три[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]ксантинтрибромид (XVIII);
- 1,3,7-три[6-(диэтил-2-нитробензиламмоний)гексил]ксантинтрибромид (XIX).

Материалы и методы исследования. Острую токсичность соединений при их внутривенном (в/б) введении определяли на нелинейных белых мышах обоего пола массой 19 ± 2 г, а также

на лабораторной культуре дафний *Daphnia magna Straus* в возрасте 18 ± 6 ч. Для установления DL_{50} (в мкмоль/кг) каждое соединение вводили 4-м группам мышей (по 10 мышей на каждую дозу; $n = 40$); время наблюдения – 72 ч. Для установления CL_{50} (в мкмоль/л) 3 группы дафний помещали в растворы тестируемых соединений (по 30 дафний на каждую концентрацию; $n = 90$); время наблюдения – 48 ч. Предварительно тестировалась чувствительность культуры дафний к $K_2Cr_2O_7$; величина $CL_{50}^{24 ч}$ $K_2Cr_2O_7$ находилась в пределах нормы (1,8 мг/л) [5]. По величине CL_{50} на дафниях выносили первичное суждение об уровне «экологической безопасности» соединений. Симптоматику отравления соединениями при внутривенном их введении фиксировали на кроликах-самцах породы «советская шиншилла» массой 3,0–3,5 кг.

В качестве показателей избирательности действия соединений на нервно-мышечную передачу были избраны среднеэффективные миорелаксантные дозы (DE_{50}), полученные в тесте «бег на третбане» (Treadmill, Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; скорость протяжки ленты 1 км/ч) [6] и в тесте «вращающийся стержень» (Rota-rod treadmill; Ugo Basile, Италия; скорость вращения стержня 6 оборотов/мин) [7]. Для установления значений DE_{50} каждое соединение вводили внутрибрюшинно 4-м группам предварительно тренированных мышей ($22,0 \pm 2,0$ г; по 8 мышей на каждую дозу; $n = 32$) за 5 мин до начала выполнения физической нагрузки. В качестве критерия терапевтической широты (или «фармакологической безопасности») соединений использовали параметр DL_{50}/DE_{50} . Контрольным мышам вводили физиологический раствор. Препаратами сравнения служили антихолинэстеразные средства – прозерина метилсульфат и BW284c51 (избирательный ингибитор ацетилхолинэстеразы; Sigma).

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

Результаты и обсуждение. Из данных табл. 1 следует, что соединения **I–XIX** по данным опытов на мышах могут быть отнесены к высокотоксичным или умеренно токсичным [8]. Исключение составляет малотоксичное соединение **V**. На дафниях соединения **I–VIII**, **X–XIV**, **XVI–XIX** – практически не токсичны [9].

В картине острого действия эффективных доз соединений у животных доминировало холиномиметическое гипервозбуждение. Выраженные антихолинэстеразные проявления (мышечные

фибрилляции, подергивания и др.) не позволяли мышам полноценно выполнять бег на третбане. Более того, попытки к выполнению физической нагрузки токсифицированными мышами в тесте «бег на третбане», в отличие от теста «вращающийся стержень», приводили к усилению миорелаксантного эффекта соединений в отношении задних конечностей как по интенсивности, так и по длительности («use-dependent effect»).

Как на дафниях, так и на мышах, моно-аммониевые структуры, содержащие о-цианбензильдиэтилалкиламмониевый заместитель при атоме N^7 ксантинового фрагмента демонстрируют наименьшую токсичность (соединения **V–VII**).

В ряду моно-аммониевых ксантинов наибольшей миорелаксантной активностью и терапевтической широтой обладают N^1 - и N^3 -монозамещенные производные (соединения **I–IV**). По уровням биологической активности изученные моноаммониевые ксантины (**I–VII**) значительно уступают своим бис- и трис- аммониевым аналогам (**VIII–XIX**). При этом для некоторых из соединений высокая терапевтическая широта формируется, главным образом, за счет снижения токсичности (соединения **II**, **IV**, **VI**, **VII**), что соответствует данным, полученным в ряду производных урацила [2–4]. Важно отметить, что переход от бисаммониевых к трисаммониевым ксантинам не влечет за собой изменений в миорелаксантной эффективности и терапевтической широте; оба показателя находятся на низком уровне.

Среди моно-аммониевых ксантинов наиболее высокие показатели миорелаксантной активности и терапевтической широты (DL_{50}/DE_{50} до 60,29) проявляют соединения, в молекулах которых четвертичные атомы азота удалены от N -гетероциклического фрагмента на расстояние, соответствующее 5 и 6 метиленовым группам (соединения **II**, **IV**, **VI**, **VII**). Для бисаммониевых ксантинов характерно более узкое значение оптимального расстояния $n = 5$ (соединения **X**, **XIII**, **XIV**). Соединения с длиной полиметиленовой цепи $n = 4$, 6 и 10 (соединения **VIII**, **XII**, **XV**, **XVI**) уступают по миорелаксантной активности и терапевтической широте своим пентаметиленовым аналогам.

Сходство структурных требований для изученных алкиламмониевых ксантинов свидетельствует в пользу того, что диэтилбензиламониопентильные производные этих N -гетероциклов взаимодействуют с одной и той же биомшенью; вероятнее всего, с ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Подтверждением тому является отчетливая антихолинэстеразная симптоматика отравления животных соединениями **I–XIX**, существенно усиливающая при физической на-

Биологическая активность соединений I-XIX в опытах на мышах

Соединение	DL ₅₀ , мкМ, в/б	Миорелаксантная активность, DE ₅₀ , мкМ, в/б		Терапевтическая широта, DL ₅₀ /DE ₅₀	
		«бег на третбане»	«вращ. стержень»	«бег на третбане»	«вращ. стержень»
I	2,59* (2,21÷3,03)	0,15*(0,13÷0,17)	0,18 (0,16÷0,22)	17,27* (13,41÷21,59)	14,39* (10,53÷17,47)
II	9,01** (7,77÷10,45)	0,36 (0,30÷0,43)	0,45* (0,39÷0,53)	25,03** (18,79÷31,21)	20,02** (15,33÷24,67)
III	3,87** (3,42÷4,37)	0,15* (0,14÷0,18)	0,39* (0,34÷0,44)	25,80** (20,22÷29,78)	9,92* (8,09÷11,91)
IV	25,80** (22,05÷30,18)	0,46* (0,39÷0,54)	0,76** (0,64÷0,90)	56,09** (42,64÷70,70)	33,95** (25,58÷42,42)
V	153,55** (135,9÷173,5)	95,97** (84,18÷109,40)	115,16** (101,0÷131,3)	1,60** (1,29÷1,91)	1,33** (1,08÷1,59)
VI	56,07** (49,19÷63,93)	0,93** (0,80÷1,09)	1,87** (1,63÷2,15)	60,29** (46,79÷73,21)	29,98** (23,84÷36,16)
VII	45,54** (39,60÷52,37)	1,82** (1,60÷2,08)	1,82** (1,57÷2,11)	25,02** (19,87÷30,13)	25,02** (19,52÷30,48)
VIII	2,87* (2,50÷3,30)	0,80* (0,69÷0,93)	0,98** (0,84÷1,13)	3,59* (2,79÷4,35)	2,93* (2,30÷3,59)
IX	1,67 (1,42÷1,97)	0,17* (0,14÷0,20)	0,17* (0,14÷0,20)	9,82* (7,45÷12,55)	9,82 (7,38÷12,62)
X	1,86 (1,61÷2,16)	0,09** (0,08÷0,11)	0,12** (0,10÷0,14)	20,67* (15,33÷24,67)	15,50* (12,26÷19,74)
XI	0,54** (0,46÷0,63)	0,11** (0,09÷0,13)	0,22 (0,18÷0,25)	4,91 (3,73÷6,27)	2,45** (1,88÷3,12)
XII	7,23** (6,34÷8,24)	2,41** (2,06÷2,82)	3,01** (2,62÷3,46)	3,00* (2,34÷3,66)	2,40** (1,91÷2,89)
XIII	1,86 (1,57÷2,22)	0,06** (0,05÷0,07)	0,07** (0,06÷0,08)	31,00** (23,17÷40,83)	26,57** (19,31÷34,02)
XIV	1,89 (1,65÷2,18)	0,11** (0,10÷0,13)	0,11** (0,10÷0,13)	17,18* (13,27÷20,73)	17,18* (13,27÷20,73)
XV	1,13 * (0,95÷1,34)	0,17* (0,14÷0,20)	0,17* (0,14÷0,20)	6,65 (4,97÷8,37)	6,65 (4,83÷8,51)
XVI	7,52** (6,48÷8,72)	5,01** (4,25÷5,91)	5,71** (4,88÷6,68)	1,50** (1,14÷1,86)	1,32** (1,01÷1,62)
XVII	1,67(1,45÷1,92)	0,63* (0,53÷0,73)	0,83** (0,72÷0,97)	2,65* (2,06÷3,27)	2,01** (1,56÷2,44)
XVIII	0,64** (0,56÷0,75)	0,16* (0,14÷0,19)	0,16* (0,14÷0,19)	4,00* (3,01÷4,99)	4,00* (3,07÷4,93)
XIX	0,31** (0,26÷0,37)	0,23 (0,19÷0,28)	0,16* (0,13÷0,19)	1,35** (0,97÷1,69)	1,94** (1,48÷2,52)
Прозерин	1,53 (1,34÷1,74)	0,39* (0,34÷0,45)	0,30 (0,26÷0,34)	3,92* (3,11÷4,73)	5,10 (4,05÷6,15)
BW284c51	2,12 (1,86÷2,42)	0,21* (0,18÷0,24)	0,25 (0,22÷0,29)	10,10* (8,07÷12,13)	8,48 (6,67÷10,29)

Здесь и в табл. 2 различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к прозерину (*), BW284c51 (#)

грузке (бег на третбане).

Можно предложить одно из вероятных объяснений, почему бис-аммониевые производные ксантина имеют более узкий максимум эффективности, соответствующий $n = 5$, в то время как

их моно-аммониевые аналоги имеют более широкий максимум при $n = 5$ и 6. Оно исходит из того, что наличие 2-го аммониевого фрагмента «вынуждает» молекулу закрепляться на АХЭ в таком положении, которое соответствует макси-

Таблица 2

Токсичность соединений I-VIII, X-XIV, XVI-XIX в опытах на дафниях *Daphnia magna*

Соединение	CL ₅₀ ^{48 ч} , мкМ
I	175,84** (144,13 ÷ 214,53)
II	168,03** (152,14 ÷ 185,59)
III	182,48** (165,01 ÷ 201,79)
IV	142,19** (115,60 ÷ 174,89)
V	154,71** (146,78 ÷ 163,06)
VI	310,69** (265,55 ÷ 363,51)
VII	188,62** (178,50 ÷ 199,31)
VIII	158,64** (150,54 ÷ 167,18)
X	190,09** (179,90 ÷ 200,87)
XI	140,43** (130,31 ÷ 151,34)
XII	182,93** (173,06 ÷ 193,36)
XIII	196,85** (186,27 ÷ 208,03)
XIV	189,65** (171,27 ÷ 210,00)
XVI	214,46 (200,97 ÷ 228,87)
XVII	162,68** (147,27 ÷ 179,70)
XVIII	172,98** (156,59 ÷ 191,08)
XIX	146,71** (132,46 ÷ 162,51)
Прозерин	2,70* (2,21 ÷ 3,29)
BW284c51	100,56* (82,43 ÷ 122,68)

муму энергии взаимодействия всех 3-х центров связывания (двух аммониевых и ксантинового). Это может привести к более «жестким» требованиям к положению пуринового цикла относительно биомишени для бисаммониевых ксантинов по сравнению с моноаммониевыми ксантинами.

Сопоставив полученные данные с ранее представленными для алкиламмониевых урацилов [2–4], можно предположить, что для проявления высоких уровней миорелаксантажной активности и терапевтической широты ($DL_{50}/DE_{50} > 10,0$), прежде всего, необходимо наличие в структуре N-гетероцикла метадиазинового 2,4-диоксо-фрагмента. Вероятно, участок АХЭ, взаимодействующий с N-гетероциклическим фрагментом, способен «вмещать» достаточно объемный плоский ароматический цикл. Об этом свидетельствует сохранение высокой миорелаксантажной активности и терапевтической широты действия соединений при переходе «урацил – ксантин». Однако дополнительное увеличение площади пи-системы, не приводит к существенному росту отслеживаемых параметров. Наиболее предпочтительной для параметров фармакологической и экологической безопасности (DL_{50}/DE_{50} и CL_{50} , соответственно) соединений является пента- или гекса- метиленовая цепь, разделяющая ксантиновый и аммонийные фрагменты.

Заключение. Для 9 из 19 изученных соединений (I, II, III, IV, VI, VII, X, XIII, XIV) характерны более высокие, чем у прозерина и BW284c51 показатели избирательности действия в отношении локомоторной функции и соответствующей «фармакологической безопасности» (DL_{50}/DE_{50} до 60,29 в тесте «бег на третбане»). По критерию токсичности и соответствующей «экологической безопасности» на дафниях (CL_{50} до 310,69 мкМ) соединения I-VIII, X-XIV, XVI-XIX также существенно превосходят прозерин (табл. 2).

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137, № 07-04-12097, Президента РФ «Ведущие научные школы» НШ-4444.2006.4, грантами АН РТ № 03-3.1-30/2006(Г), № 09-9.3-278(ПЛ)/2006(Г).

Список литературы

1. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: [пер. с англ.] Под ред. А.И.Арчакова, М.П.Кирпичникова, А.Е.Медведева, В.П.Скулачева. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. — 446 с.
2. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-(ω -аммониопентил)-6-метилурацилдигалогенидов // Хим.-фарм. ж., 2005. — Т. 39. — № 4. — С. 13-15.
3. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А. и др. Синтез и биологическая активность некоторых моно- и бис- ω -аммониоалкилурацилбромидов // Там же, 2005. — Т. 39. — № 5. — С. 15-19.
4. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-(5-аммониопентил)-6-метилурацилдигалогенидов // Там же, 2005. — Т. 39. — № 6. — С. 12-14.
5. Фомин Г.С. Вода. Контроль химической, бактериальной и радиационной безопасности по международным стандартам. -2-е изд. — М.: Протектор, 1995. — С. 410-458.
6. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.В. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.
7. Jones B.J., Roberts D.J. The Quantitative Measurement of Motor Incoordination in Naive Mice Using an Accelerating Rotarod // J. Pharm. Pharmac., 1968. — V. 20. — P. 302-304.
8. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник). — М.: Медицина, 1977. — С. 196-197.
9. Graslund S., Bengtsson B.E. Chemicals and biological products used in south-east Asian shrimp farming, and their potential impact on the environment // Sci. Total. Environ., 2001. — V. 280. — № 1-3. — P. 93-131.

Материал поступил в редакцию 06.07.07.

V.V.Zobov, A.V.Lantsova, A.V.Zobov, G.V.Kapanadze, V.D.Akamsin,
I.V.Galyametdinova, S.M.Gorbunov, V.S.Reznik

TOXICITY AND THERAPEUTIC RANGE OF SOME ALKYLAMMONIUM DERIVATIVES OF XANTHINE

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

A number of N-[ω -(benzyl-diethylammonium) alkyl] derivatives of xanthine which contain 1-3 quaternary ammonium groups with anti-choline esterase type of action are «highly toxic» or «moderately toxic» to mice and «practically non-toxic» to daphnia. Under «treadmill» and «rod rotating» tests (mice, intra-abdominal), substances in which xanthine and ammonium fragments are separated by a penta- or hexamethylene chain are pharmacologically and ecologically much safer than proserine and BW284c51

УДК 615.9:519.18

Л.М.Соседова, Е.А.Капустина*

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛХЛОРИДА НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ОТДАЛЕННЫЙ ПОСТКОНТАКТНЫЙ ПЕРИОД

Ангарский филиал – НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО

Рассматривается влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в таких тестах как «открытое поле», «крестообразный лабиринт», «чужак-резидент» в отдаленном постконтактном периоде.

Ключевые слова: винилхлорид, белые крысы, поведенческие реакции.

Введение. Интенсивное внедрение химической продукции во все отрасли народного хозяйства породило потребность в предупреждении, распознавании и лечении последствий разнообразных химических воздействий [7]. В числе приоритетных являются исследования механизмов развития токсических отдаленных эффектов, в том числе и отсроченной нейротоксичности [4]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные профессиональным хроническим нейроинтоксикациям, остаются недостаточно изученными основные патогенетические звенья формирования и течения токсических поражений нервной системы [6].

Одним из известных нейротоксикантов, вызывающим поражение ЦНС, является широко используемый в химической промышленности винилхлорид. Установлено, что при длительном, в течение 21 года, изучении состояния здоровья лиц с диагнозом профессионального отравления винилхлоридом наблюдался переход функциональных изменений вегетативной нервной системы в выраженные формы органической патологии центральной и периферической нервной системы [3]. Авторы высказывают предположение о развитии серьезных отдаленных послед-

ствий в результате воздействия винилхлорида. Вместе с тем, до настоящего времени не доказана сама возможность формирования отдаленных последствий нейротоксического действия винилхлорида, и не раскрыты механизмы, лежащие в основе поражения нервной системы в отсроченный постконтактный период.

Получить ответы на поставленные вопросы можно при помощи экспериментального моделирования нейроинтоксикации винилхлоридом. Большое значение, при этом, имеют информативность и доступность методов оценки токсического поражения нервной ткани, неврологического статуса и изменений ВНД лабораторных животных.

Цель работы заключалась в характеристике поведенческих паттернов белых крыс в отдаленном постконтактном периоде после ингаляционного воздействия винилхлоридом.

Материалы и методы исследования. Хроническое ингаляционное воздействие винилхлоридом проводили в зимний период в 200-литровых газовых камерах на 128-ми белых крысах. Общая продолжительность воздействия ксенобиотика составляла 8 недель, по 4 ч ежедневно, исключая выходные дни (выполнял к.м.н., с.н.с. Г.Д.Хомуев). Концентрации винилхлорида в затравочных камерах определяли на протяжении всего срока

* – фрагмент диссертационной работы

хронического воздействия ежедневно через 60 и 200 мин после начала подачи газа в камеры, применяя газохроматографический метод (выполнили м.н.с. О.М.Журба, к.б.н., с.н.с. Н.А.Тараненко). Всего при подборе условий ингаляций и в ходе выполнения затравок проанализировано 165 проб воздуха. Средняя концентрация винилхлорида в период ингаляционной затравки животных составляла $1224,00 \pm 99,49$ мг/м³.

Контрольная группа животных в том же режиме воздействия находилась в затравочных камерах, в которые подавался воздух без винилхлорида.

Крыс обеих групп содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Обследование экспериментальных животных проводили спустя 9 недель после окончания экспозиции. Ориентировочно-исследовательскую деятельность, двигательную активность и эмоциональность оценивали по широко используемому методу «открытое поле» [2].

Рабочую память животных и тревожно-депрессивное состояние изучали при помощи поднятого «крестообразного лабиринта». Тест «крестообразный лабиринт» основан на естественной боязни открытого пространства и падения с высоты [2]. Идентификацию в этографе «открытое поле» и «крестообразном лабиринте» отдельных поведенческих паттернов проводили при помощи специально разработанной математической программы на основании вероятности появления и времени выполнения того или иного акта [2, 5].

Тест «чужак-резидент» позволяет оценить зоосоциальное поведение животных. «Рези-

дент», животное из опытной или контрольной групп, помещался в отдельную клетку на 40 мин, после чего к нему подсаживали другое животное, не относящееся ни к одной из этих групп. В течении 5 мин учитывали количество общений (груминг), инцидентов агрессии (атаки), угрожающих поз резидента (стойки).

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми непараметрическими методами с использованием программы «Статистика».

Результаты и обсуждение. Как показали полученные результаты, у опытных животных в постконтактном периоде наблюдалось изменение структуры поведения, определяемое в «открытом поле» и «крестообразном лабиринте», по сравнению с контрольной группой.

При изучении целостного поведения белых крыс через 9 недель после окончания воздействия винилхлорида у животных с интоксикацией выявлено достоверное увеличение количества актов локомоций, стоек, тенденция к возрастанию суммарного числа всех двигательных актов, норок и обнюхиваний (табл. 1).

Увеличение в поведении животных данных актов свидетельствовало о повышенной ориентировочно-исследовательской активности белых крыс в отдаленном периоде интоксикации винилхлоридом. Неспецифическая активация поведения характеризовалась достоверным уменьшением количества актов «сидит». Достоверно меньшая длительность акта локомоции у животных опытной группы связана с большим ее количеством, превышающим аналогичный показатель в контрольной группе в 1,9 раза.

В общей структуре поведения животных опытной группы выявлялись негативно-эмоциональные компоненты в виде достоверного увеличения количества переходов: стойка – об-

Таблица 1

Количество и длительность отдельных актов в открытом поле, $M \pm m$

Акт	Количество		Длительность, сек	
	контроль, n = 60	опыт, n = 68	контроль, n = 60	опыт, n = 68
Локомоции	4,5±0,9	8,6±1,7*	3,2±0,5	2,1±0,1*
Обнюхивания	14,7±1,8	21,1±3,2	4,2±0,4	3,5±0,4
Движение на месте	6,6±1,0	8,9±1,2	1,7±0,1	1,6±0,05
Грумминг	0,9±0,03	0,9±0,1	6,3±1,1	3,6±1,5
Стойка	2,0±0,4	7,1±1,7*	1,7±0,2	3,2±0,8
Норка	2,0±0,2	3,4±0,7	2,2±0,2	2,7±0,6
Сидит	4,6±0,5	3,2±0,4*	15,1±2,6	13±4,2
Суммарное количество актов	37,3±4,4	52,2±7,6		

Здесь и в табл. 2* – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05$; n – число наблюдений

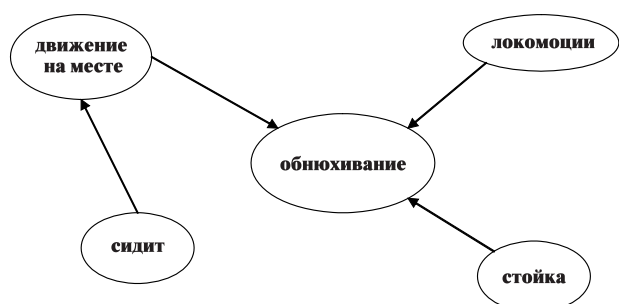


Рис. 1. Поведение животных опытной группы в открытом поле через 9 недель после окончания воздействия винилхлоридом

нюхивание, кроме того обнаруживалась комбинация актов, называемая треугольником страха (сидит – движение на месте – обнюхивание) (рис. 1) [5].

Таким образом, поведение крыс по результатам теста «открытое поле» через 9 недель после окончания воздействия винилхлорида характеризовалось следующими проявлениями: увеличением общей двигательной активности, повышенной ориентировочно-исследовательской деятельностью и негативно-эмоциональным состоянием.

Оценка двигательной активности белых крыс в «крестообразном лабиринте» также показала в целом значительные нарушения поведения животных (табл. 2)

В отдаленный период обследования у белых крыс с интоксикацией винилхлоридом выявлено достоверное увеличение числа и длительности актов свешивания, числа переходов между темными и светлыми рукавами, а также суммарного количества актов. Крысы опытной группы находились в темном и светлом рукавах меньше времени. Особенно значительная разница (в 26,5 раз) отмечалась по времени нахождения в светлом рукаве, что свидетельствовало о высокой тревожности животных данной группы в отдаленный период интоксикации. На фоне усиления неспецифической активации поведения у

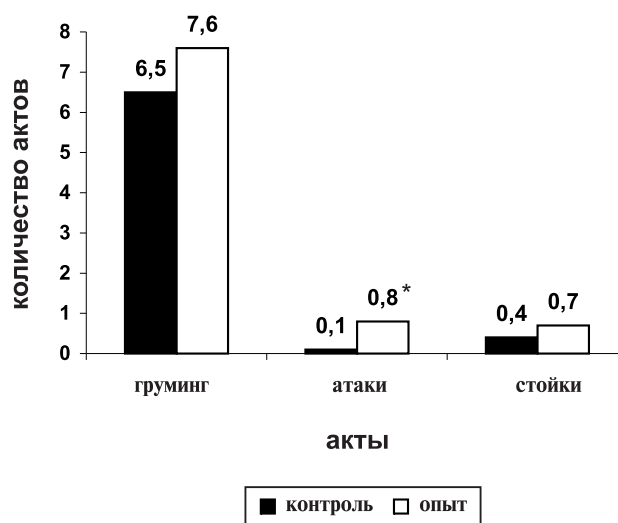


Рис. 2. Показатели зоосоциального поведения

* – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05$

белых крыс наблюдали усиление ориентировочно-исследовательской деятельности. Возрастные в 2,4 раза количества переходов между светлыми и темными рукавами демонстрировало как повышение общей активности, так и снижение рабочей памяти.

Результаты изучения зоосоциального поведения белых крыс по результатам теста «чужак-резидент» представлены на рис. 2. Через 9 недель после окончания ингаляционного воздействия особи из опытной группы продемонстрировали достоверно большее число завершенных атак на чужака, являющихся показателем выраженной внутривидовой агрессивности [2]. Имелась тенденция к увеличению в этой же группе и количества взаимных стоек и акта груминг.

Оценивая полученные результаты экспериментального моделирования винилхлоридной нейроинтоксикации можно заключить, что в отдаленном постконтактном периоде у животных опытных групп выявлялись нарушения целостности врожденного поведения. Следует заметить, что в отечественных работах, посвящен-

Таблица 2

Количество и длительность отдельных актов в крестообразном лабиринте, $M \pm m$

Акт	Количество		Длительность, сек	
	контроль, n = 60	опыт, n = 68	контроль, n = 0	опыт, n = 68
Свешивание	1,5±0,3	5,9±0,9*	0,9±0,4	3,0±0,3*
Выглядывание	3,0±0,2	3,4±0,5	1,8±0,2	4,8±1,1
Темный рукав	3,7±0,6	3,7±0,3	39,3±7,8	14,1±1,4*
Светлый рукав	1,6±0,5	2,4±0,5	69,1±15,2	2,6±0,6*
Переходы	2,2±0,3	5,3±1,3*	–	–
Суммарное количество актов	16±2,3	38,7±4,5*	–	–

ных экспериментальному изучению воздействия винилхлорида, изменение двигательной активности и общетоксическое действие исследовалось непосредственно после окончания воздействия. Поражению нервной системы в отдаленный постконтактный период в экспериментальных исследованиях внимания не уделялось.

Отравление винилхлоридом вызывало нарушение нормального соотношения между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга, с ослаблением в первую очередь тормозных процессов. Структура поведения белых крыс, получивших ингаляционное воздействие винилхлоридом, в отдаленном постконтактном периоде характеризовалась следующими проявлениями: увеличением общей двигательной активности, повышенной ориентировочно-исследовательской деятельностью и негативно-эмоциональным состоянием с преобладанием реакции страха. Увеличение двигательной активности и исследовательского поведения свидетельствовали о сниженной способности животных к адаптации к меняющимся условиям окружающей среды.

Зоосоциальное поведение белых крыс выявило значительную агрессивность в отдаленном постконтактном периоде, которое, наряду с выраженной реакцией страха, представляет собой резкое нарушение видоспецифических форм поведения, связанных, по-видимому, с нарушениями регуляторных функций специализированных структурных образований сенсомоторных систем. Данная тенденция к изменениям в эмоциональной сфере может косвенно свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс лимбико-ретикулярных структур и может быть обусловлена нарушением взаимосвязанной системы корково-подкорковых взаимоотношений [1].

Таким образом, в отдаленном периоде после длительного ингаляционного воздействия винилхлоридом у экспериментальных животных выявлялись нарушения, характерные для поражения ЦНС. Учитывая результаты собственных экспериментальных исследований и данные литературы, можно предположить, что после пре-

ращения производственного контакта с винилхлоридом у работающих могут формироваться нарушения, свидетельствующие об органических изменениях в ЦНС.

Выводы. 1. Длительное ингаляционное воздействие винилхлоридом вызывает в отдаленном постконтактном периоде обследования у белых крыс изменения двигательной активности.

2. Структура поведения характеризуется увеличением общей двигательной активности, повышенной ориентировочно-исследовательской деятельностью и негативно-эмоциональным состоянием, агрессивностью и сниженной способностью животных к адаптации.

Список литературы

1. *Антонюженко В.А.* Винилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. – 183 с.

2. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 390 с.

3. *Быховский А.В., Дюбанкова Э.Н.* Об опасности винилхлорида при алиментарном поступлении в организм человека // *Гигиена и санитария*, 1977. – № 3. – С. 70-73.

4. *Курляндский Б.А.* Об основных тенденциях развития профилактической токсикологии // *Токсикологический вестник*, 2002. – № 5. – С. 2-5.

5. *Авалиани Т.В., Огурицов Р.П., Пузырева В.П. и др.* Латерализация травмы мозга у крыс-самок (Вистар) определяет иммунный и неврологический статус потомства // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*, 2000. – № 12. – С. 1565-1522.

6. *Лахман О.Л., Колесов В.Г., Катаманова Е.В.* Диагностические критерии профессиональных неврологических заболеваний как элемент управления качеством медицинской помощи // *Бюллетень научного совета «Медико-экологические проблемы работающих»*, 2005. – № 3. – С. 42-47.

7. *Саноцкий И.В., Уланова И.П., Халепо А.И.* Перспективы развития профилактической токсикологии в XXI веке // *Медицина труда и промышленная экология*, 1998. – № 6. – С. 21-26.

Материал поступил в редакцию 10.01.08.

L.M.Sosedova, Ye.A.Kapustina

INHALATION IMPACT POSED BY VINYL CHLORIDE ON THE BEHAVIOR OF WHITE RATS IN A DISTANT POST-CONTACT PERIOD

Angarsk Branch-Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Angarsak

Consideration is given to inhalation impact by vinyl chloride on the behavior of white rats in such tests as «open field», «cross-shaped labyrinth», «alien-resident» in a distant post-contact period.

УДК 612.014.46

Л.И.Привалова, Б.А.Кацнельсон, М.П.Сутункова*, И.Е.Валамина, О.Ю.Береснева,
Т.Д.Дегтярёва, О.С.Ерёменко**ОСЛАБЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО, ФИБРОГЕННОГО И МУТАГЕННОГО
ЭФФЕКТОВ ХРИЗОТИЛ-АСБЕСТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ФОНЕ ВЛИЯНИЯ
КОМПЛЕКСА БИОПРОТЕКТОРОВ***ФГУН Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и
охраны здоровья рабочих промпредприятий
ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург*

В экспериментах на инбредных крысах и линейных мышях показано, что сдвиги клеточного состава бронхо-альвеолярного лаважа крыс, связанные с цитотоксичностью хризотил-асбеста при его интратрахеальном введении, развитие гистологической картины асбестоза и соответствующие ему изменения массы лёгких и содержания в них оксипролина и липидов, как и некоторые интегральные показатели действия асбеста на организм, а также образование микроядер в клетках костного мозга у мышей при внутрибрюшинном введении асбеста значительно ослаблены под влиянием биопротекторного комплекса, в состав которого входят глутамат, метионин и поливитаминно-полиминеральный препарат группы «Витрум».

Ключевые слова: хризотил-асбест, цитотоксичность, фиброгенность, микроядерный тест, биопротекторы.

Введение. Управление рисками, создаваемыми загрязнением асбестовыми частицами воздуха рабочей зоны на предприятиях, связанных с добычей, обогащением и использованием асбестов, атмосферы и воздуха внутри жилых и общественных зданий, относится к числу наиболее важных проблем медицины труда и экологической медицины. Особую озабоченность вызывает канцерогенное действие асбестов (в том числе, хризотил-асбеста), вызывающих развитие не только раков легких и других органов, но и мезотелиом плевры и брюшины, крайне редких вне асбестовой экспозиции. В связи с этим оказывается актуальной задача повышения резистентности организма к вредным эффектам асбеста.

На протяжении многих лет нашим коллективом осуществляются: теоретическая разработка, экспериментальное моделирование, контролируемое испытание и широкое внедрение в практику методов так называемой биологической профилактики [1-7]. Под последней нами понимается комплексное воздействие на организм, направленное на повышение его резистентности к вредному действию загрязнителей производственной среды и среды обитания. Было показано, в частности, что «биопротекторный комплекс» (БПК), то есть комбинация биопротекторов разнонаправленного действия, рационально подобранная с учётом как их фармакодинамических характеристик, так и особенностей

токсикодинамики и токсикокинетики тех вредных веществ, от которых предполагается защитить организм, как правило, более эффективен, чем изолированные биопротекторы.

Обосновывая состав БПК, который было бы целесообразно испытать на эффективность по отношению к вредным эффектам асбеста, мы прежде всего остановились на глутаминате натрия (далее – глутамат), учитывая давно показанную необычайно высокую способность глутамата к защите альвеолярного макрофага от цитотоксического действия кварца и, в связи с этим, от задержки его в лёгких и трахео-бронхиальных лимфоузлах и от силикотического фиброгенеза [1, 2, 8, 9]¹. Ослабление фиброгенного действия хризотил-асбеста было также показано в одном эксперименте, но было менее выраженным [8].

Исходя из наличия общих патогенетических звеньев у асбестоза и силикоза, решено было включить в состав испытываемого БПК также йод – другой биопротектор, ранее успешно испытанный как средство, тормозящее фиброгенез при экспериментальном силикозе [12, 13]. Предположительно этот эффект связан с нормализацией биоэнергетических процессов (нарушенных в повреждаемом кварцевыми частицами макрофаге) через влияние йода на гормональную функцию щитовидной железы.

¹ О сложно опосредованной ключевой роли цитотоксического повреждения макрофага пылью в патогенезе пневмокониозов см. [1, 10, 11]

* – фрагмент диссертационной работы

В механизмах повреждающего действия пылевых частиц на клетку определённую роль играет индукция перекисного окисления липидов и других свободно-радикальных процессов (см. обобщение соответствующих данных в [1]). Известна и роль свободных кислородных радикалов в повреждении ДНК и, вероятно, в инициации канцерогенеза, в том числе, асбестового. Поэтому от включения биологических антиоксидантов в умеренных дозировках в состав БПК можно ожидать не только потенцирования антицитотоксического-антифиброгенного действия при асбестозе (как это наблюдалось при экспериментальном силикозе [1, 2]), но и антимиутагенного (прогностически – антиканцерогенного) эффекта.

Целью эксперимента являлось обоснование состава БПК, причём не только эффективного, но к тому же доступного и безопасного для последующего практического использования. Поэтому профилактические дозы йода, а также таких антиоксидантов как селен и витамины А, С и Е решено было включить в БПК в форме готового поливитаминно-полиминерального комплекса. Имея в виду перспективу использования испытываемого БПК для защиты детского населения, проживающего вблизи асбестового производства, мы остановились на препарате «ВИТРУМ Кидс», адаптированном для детей 4–7 лет, который неоднократно испытывался с положительным результатом и в экспериментах, и в контролируемых курсах биофилактики у детей в условиях экологически обусловленных комбинированных экспозиций к токсичным металлам и некоторым органическим ядам, при которых важную специфически защитную роль играют и другие компоненты этого препарата (в частности, кальций, железо, медь, цинк – как антагонисты свинца) [2–7]. Дополнительно в состав БПК решено было ввести метионин, который играет активную роль в липидном метаболизме, нарушаемом при пневмокониозах [1], а также представляет интерес как один из компонентов антиоксидантной системы организма.

Материалы и методика исследований. Во всех экспериментах использовался один и тот же образец измельченного в дробилке, а затем растёртого в агатовой ступке хризотил-асбеста Баженовского месторождения (Урал), в котором 40,9% всех частиц составляли таковые с соотношением длины к ширине 3:1, относимые к волокнистым; из них 74,2% имели длину > 5 мкм. Среди не волокнистых частиц, напротив, преобладали (87,1%) таковые с линейными размерами до 5 мкм. Подобная дисперсометрическая характеристика, в целом, типична для витающей пыли в воздухе рабочих помещений асбестообо-

гатительных фабрик.

Для изучения сдвигов клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), проводившегося через 24 часа после экспозиции, указанный образец вводили интратрахеально инбредным белым крысам-самкам массой 150–220 г. в виде взвеси, содержащей 10 мг асбеста в 1 мл стерильного физиологического раствора. Для изучения хронических эффектов крысам ввели таким же путём по 50 мг асбеста однократно, и они были умерщвлены быстрой декапитацией спустя 2 или 6 месяцев. В кратковременном эксперименте участвовали 4 группы по 10 крыс: контрольная; получившая только асбест; получившая асбест после месячного курса БПК (см. ниже); то же плюс сукцинат (мотивировка добавления этого компонента приводится ниже при обсуждении результатов). В хроническом эксперименте 4 группы служили: контрольной (26 крыс); получившей БПК (20 крыс); получившей асбест (32 крысы); получившей асбест на фоне действия БПК (32 крысы) на протяжении всего экспериментального периода. Всем крысам, не получавшим асбеста, интратрахеально ввели по 1 мл стерильного физиологического раствора.

В состав БПК входили: глутамат в виде питья 1,5% раствора, получаемого путем предварительной нейтрализации раствора глутаминовой кислоты гидрокарбонатом натрия (средний объем раствора, выпиваемого одной крысой, составлял 10–12 мл); препарат «ВИТРУМ Кидс» (Юнифарм, США), дозировка которого рассчитывалась исходя из приводимой в литературе потребности лабораторных крыс в основных витаминах и составила добавляемые к пище 4 растёртых таблеток препарата в день на 52 крысы; метионин в дозе 50 мг на крысу (также добавкой к пище). В кратковременном эксперименте БПК давали крысам ежедневно по 7 раз, а в хроническом – по 5 раз в неделю.

Микроядерный тест был поставлен на мышах линии Black (самцах массой 18–22 г), которым асбест вводили однократно в брюшную полость в дозе 10 мг в 0,5 мл физиологического раствора за 24 ч до умерщвления и взятия костного мозга из бедренной кости [14]. Всего было 3 группы по 12 мышей: контрольная (стерильный физиологический раствор в/б); получившая только асбест; получившая асбест после 3-недельного воздействия БПК по 6 раз в неделю. В этом эксперименте глутамат давался в питьё так же, как крысам; дозировка «ВИТРУМ Кидс» составила 1 растёртую таблетку к пище, рассчитанной на 40 мышей; дозировка метионина – 12,5 мг на мышь.

В связи с ограниченным объёмом статьи мы

не перечисляем в данном её разделе все конкретные показатели, использовавшиеся для оценки действия асбеста на организм, однако читатель сможет получить о них представление при описании полученных результатов.

Результаты и обсуждение. Информативным показателем сравнительной устойчивости лёгочных макрофагов к действию асбестовой пыли под влиянием БПК может служить нейтрофильный сдвиг свободной клеточной популяции глубоких дыхательных путей, который является реакцией на действие продуктов разрушения альвеолярных макрофагов, образующихся при воздействии цитотоксичных частиц [1, 11, 15].

Как видно из цитологической характеристики жидкости БАЛЖ у крыс сравнивавшихся групп (табл. 1), при введении асбеста общая клеточность увеличилась, в основном, за счёт 6-кратного усиления притока нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) при только небольшом (и статистически незначимом) увеличении числа альвеолярных макрофагов (АМ), которые не только мобилизуются на свободную поверхность дыхательных путей, но и разрушаются здесь под действием пылевых частиц. Такой характер реакции альвеолярного фагоцитоза, типичный для действия цитотоксичной пыли [1, 11, 15], интегрально оценивается почти 5-кратным и статистически высоко значимым уже в течение месяца, этот коэффициент значимо ниже за счёт существенного ограничения мобилизации нейтро-

филов. При этом дополнительное включение сукцината в состав БПК не усилило защитного эффекта.

Само по себе удвоение дозы глутамата или сукцината сверх оптимального, как было показано в исследованиях с кварцевой пылью, увеличением защитного эффекта не сопровождается [1, 2], что не позволяло ожидать простой аддитивности их действия при суммарном воздействии. Однако в этих исследованиях наблюдалось потенцирование эффекта глутамата в сочетании с сукцинатом в отношении защиты макрофага от кварцевого повреждения [1, 2]. Это могло объясняться тем, что обеспечивая энергозависимую стабилизацию клеточных мембран через стимуляцию цикла Кребса, глутамат и сукцинат несколько различаются по моменту приложения этого действия: первый предупреждает повреждение клетки, а второй способствует репарации начального повреждения, поскольку проникает в клетку только через повреждённую мембрану [9]. При действии менее цитотоксичного асбеста эти различия, по-видимому, не сыграли заметной роли. Вместе с тем, можно говорить о воспроизведении защитного эффекта БПК в двух параллельных экспериментах, что дополнительно повышает статистическую значимость полученных результатов и позволяет говорить о надёжной достоверности протекторного действия.

Защита альвеолярных макрофагов от повреждения асбестовой пылью позволяет ожидать бо-

Таблица 1

Основные цитологические характеристики БАЛЖ через 24 ч после интратрахеального введения крысам хризотил – асбеста ($\bar{x} \pm S_x$)

Группа крыс	Число клеток · 10 ⁶			НЛ/АМ
	общее	НЛ	АМ	
Асбест	24,65±4,8*	12,34±2,8*	6,11±1,2	1,95±0,2*
Асбест + БПК	18,45±4,7	6,07±1,9**	6,53±1,6	0,85±0,1**
Асбест + БПК + сукцинат	18,6±2,9	5,46±1,0**	7,81±1,7	0,80±0,1**
Контрольная	10,9±2,5	2,02±0,6	5,2±1,6	0,4±0,03

Здесь и в табл. 2-4: * – статистически значимое различие с контрольной группой; ** – с группой «Асбест» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента)

Таблица 2

Влияние асбеста и БПК на массу лёгких и содержание в них оксипролина ($\bar{x} \pm S_x$)

Группа крыс	Масса сухих лёгких, мг на 100 г массы тела		Содержание оксипролина в лёгких, мкг на 100 г массы тела	
	2 мес.	6 мес.	2 мес.	6 мес.
Асбест	200±17*	217±13*	4547±321*	6438±396*
Асбест + БПК	190±15*	206±9*	3531±453	5373±171**
БПК	121±3	145±7	2459±200	3644±206
Контрольная	124±6	159±14	2439±126	3247±142

лее активного освобождения лёгких от её частиц. Действительно, в хроническом эксперименте, несмотря на то, что при задержке в лёгких интратрахеально введенной большой дозы пыли доступность её фагоцитарному механизму самоочищения значительно ограничена, мы обнаружили не только снижение этой задержки к 6-месячному сроку по сравнению с 2-месячным, но и то, что в оба срока она оказалась ниже в группе «асбест + БПК» по сравнению с группой «асбест». Масса пыли (оцениваемая как масса зольного остатка лёгочной ткани после растворения его в 0,5 н HCl) равнялась, соответственно указанным срокам, в группе «асбест» $20,4 \pm 1,25$ мг и $17,7 \pm 1,38$ мг, а в группе «асбест + БПК» – $17,0 \pm 1,44$ мг и $14,4 \pm 0,63$ мг; различие между данными по срокам статистически значимо при $p < 0,05$ во второй группе, различие между группами – в оба срока.

Вместе с тем, защита от цитотоксического действия пыли приводит к ослаблению интенсивности патологических изменений, инициируемых повреждением лёгочных макрофагов [1, 2, 9, 10]. Это проявляется в оба срока хронического эксперимента ослаблением таких типичных для пневмокониозов сдвигов как повышение коэффициента массы лёгких и интенсивности биосинтеза коллагена в них, оцениваемой по содержанию общего оксипролина, скорректированного по массе тела. Как видно из табл. 2, это ослабление в той или иной степени имеет место по обоим показателям в оба срока, а по содержанию оксипролина в 6-месячный срок оно статистически значимо. Сам по себе БПК не вызвал значимых отличий этих показателей от контрольных.

В пользу того, что вызываемое действием БПК ослабление синтеза коллагена связано не только со снижением задержки пыли в лёг-

ких, но и с ослаблением вызываемого ею фиброгенеза, говорит снижение показателя «удельного прироста» содержания оксипролина, который у каждой крысы рассчитывается как разность между содержанием оксипролина в её лёгких и средним его содержанием в лёгких контрольной группы того же срока, делённая на массу пыли в лёгких той же крысы. Среднее значение этого показателя в 2-месячный срок оказалось равным в группе «асбест» $96,8 \pm 11,5$ мкг/мг, а в группе «асбест + БПК» – $74,4 \pm 18,6$ мкг/мг; в 6-месячный срок – соответственно $206,7 \pm 16,8$ и $149,6 \pm 7,4$ мкг/мг, причём во второй срок разница между группами статистически высоко значима ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента).

Как через 2, так и особенно через 6 месяцев после введения асбеста ослабленное под влиянием БПК развитие пневмокониотических изменений в лёгких было отмечено и при гистологическом исследовании. Если при действии одного асбеста клеточно-пылевые узелки пронизаны плотной сетью из утолщенных аргирофильных волокон (рис. 1) и нежной сеточкой тонких коллагеновых волокон, то на фоне действия БПК в них обнаруживается лишь небольшое количество тонких аргирофильных (рис. 2) и коллагеновых волокон.

Полуколичественная (4-балльная) оценка накопления фосфолипидов в лёгочных макрофагах при окраске срезов суданом чёрным В даёт следующие значения средне-взвешенного балла: контрольный (на оба срока вместе) $0,91 \pm 0,03$; при действии асбеста – $2,03 \pm 0,09$ через 2 месяца и $2,23 \pm 0,17$ через 6 месяцев (статистически значимо выше контрольного показателя, $p < 0,05$); то же на фоне БПК – соответственно, $1,45 \pm 0,03$ и $1,69 \pm 0,04$ (статистически значимо ниже, чем без БПК, $p < 0,05$). При оценке содержания суммарных липидов в лёгких по потере сухой мас-

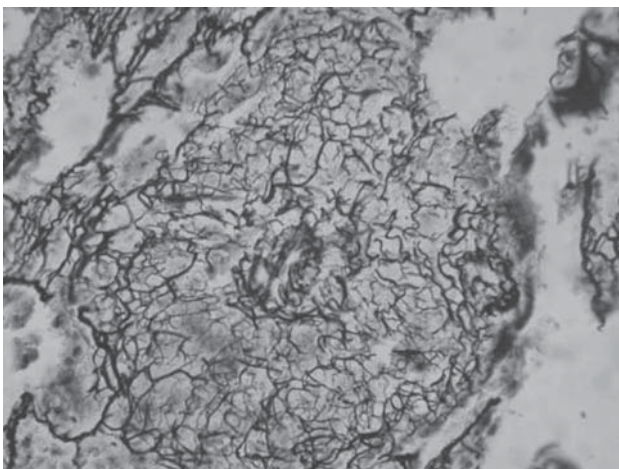


Рис. 1. Типичный узелок в легких крысы через 6 месяцев после интратрахеального введения асбеста. Серебрение по Гомори. Ув. 400.

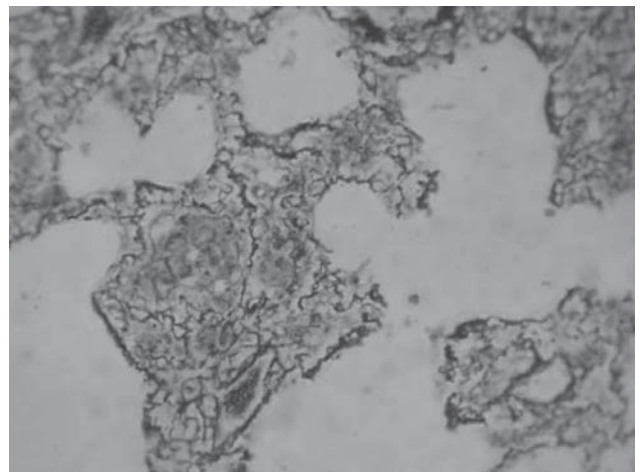


Рис. 2. Типичный узелок в легких крысы через 6 месяцев после интратрахеального введения асбеста на фоне действия БПК. Серебрение по Гомори. Ув. 400.

Таблица 3

Интегральные показатели состояния организма, по которым выявлены межгрупповые различия ($x \pm S_x$)

Срок наблюдения, мес.	Группа крыс			
	Контроль	Асбест	Асбест + БПК	БПК
<i>Активность СДГ, число гранул формазана в 50 лимфоцитах</i>				
2	807,5±23,3	662,1±20,9*	880,0±43,9*	930,7±22,2**
6	836,9±16,4	694,3±19,5*	766,2±24,3**	868,2±29,1*
<i>НСТ-тест, нейтрофилы крови (%), содержащие диформазан</i>				
2	5,25±0,47	4,57±0,75	5,40±0,63	4,33±1,76
6	5,33±1,28	3,56±0,77*	4,20±0,89*	5,63±1,28*

Таблица 4

Эффективность антимуtagenного действия БПК, оцененная в микроядерном тесте на костном мозге мышей ($x \pm S_x$)

Группа животных	Количество микроядер на 10^3 полихроматофильных эритроцитов
Асбест	3,900±0,019*
Асбест + БПК	2,818±0,009**
Контроль	1,285±0,006

сы после экстракции эфиром в аппарате Со-кслет мы также видим и типичное для экспериментальных пневмокониозов увеличение его под влиянием асбеста (например, к 6-месячному сроку $65,3 \pm 4,0$ мг против $37,4 \pm 2,3$ мг в контроле; $p < 0,001$), и ограничение этого сдвига на фоне БПК ($52,9 \pm 2,9$; отличие от показателя при действии одного асбеста значимо при $p < 0,05$). Сам по себе БПК не изменил контрольного показателя ($34,5 \pm 2,5$).

Из использованных нами показателей, оценивающих общее состояние организма крыс, по большинству (динамика массы тела, гемоглобин эритроциты крови, восстановленный глутатион в гемолизате, активность трансаминаз и каталазы и содержание МДА в сыворотке крови, активность пероксидазы – в цельной крови) не выявлено никаких межгрупповых различий. Однако, как видно из табл. 3, в оба срока отмечено угнетение под влиянием асбеста активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови (оценивавшейся гистохимически в реакции с *para*-нитротетразолием фиолетовым), не наблюдаемое на фоне действия БПК, который и сам по себе вызвал её повышение, а также угнетение активности нейтрофилов крови, судя по НСТ-тесту, которое ограничивается влиянием БПК, хотя он сам по себе и не вызвал её повышения.

Активность СДГ лимфоцитов нередко рассматривается как «энергетическое зеркало» организма, отражающее общий уровень окислительно-восстановительных процессов в нём [16]. Можно предположить, что окисление янтарной кислоты стимулируется в результате актива-

ции цикла трикарбоновых кислот под влиянием глутамата, входящего в состав БПК. Снижение активности по НСТ-тесту может говорить, в частности, об ослаблении при экспериментальном асбестозе бактерицидной способности нейтрофилов крови, а торможение развития асбестоза под влиянием БПК уменьшает и этот вредный эффект.

Как видно из табл. 4, число микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей, получивших внутривнутрино асбест, статистически значимо увеличилось в 2,3 раза по сравнению с контролем. Предварительное воздействие БПК статистически значимо снижает этот мутагенный эффект.

Механизмы канцерогенного действия асбеста все еще служат предметом дискуссии. Одним из них многими авторами признается его генотоксичность (мутагенность), то есть асбест рассматривается как инициатор канцерогенеза. Согласно обзору литературы, приводимому IPCS [17], генотоксичность асбеста, подтвержденная многими экспериментами на клеточных культурах и проявляющаяся хромосомными aberrациями, анафазными аномалиями, сестринскими хроматидными обменов, мутациями, может быть связана не только с прямым влиянием на ДНК, но и с образованием активных кислородных радикалов [17]. Хотя в этой обширной литературной сводке нет сведений о мутагенности асбеста *in vivo*, а образование микроядер *in vitro* упоминается как показанное только в одной работе (на человеческих клетках бронхиального эпителия), однако полученные нами положительные результаты микроядерного теста на мышях со-

гласуются с результатами другого исследования [18]. Ослабление же генотоксического эффекта асбеста под влиянием БПК, показанное нами впервые, может быть предположительно объяснено торможением свободно-радикальных процессов действием антиоксидантов, входящих в его состав.

Заключение. Интратрахеальное введение пыли хризотил-асбеста крысам вызывает развитие пневмокониотического процесса, который проявляется типичными гистопатологическими изменениями, увеличением массы легких, повышением содержания оксипролина и липидов в них, а так же угнетением окислительно-восстановительного обмена организма. Судя по показателям цитологического анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа, хризотил-асбест проявляет выраженные цитотоксические свойства, вероятнее всего, лежащие в основе развития вышеназванных изменений. Наряду с этим, в микроядерном тесте на мышцах показано мутагенное действие хризотил-асбеста. Прием биопротекторного комплекса, состоящего из глутаминовой кислоты, метионина и поливитаминно-полиминерального препарата, значительно снизил показатели цитотоксичности, фиброгенности и мутагенности хризотил-асбеста.

Список литературы

1. **Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И. и др.** Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург: Уральское Отделение РАН, 1995. — 325 с.
2. **Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И.** Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. — Екатеринбург: Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, 1999. — 106 с.
3. **Кацнельсон Б.А., Дегтярёва, Т.Д., Привалова Л.И.** Разработка средств, повышающих устойчивость организма к действию неорганических загрязнителей производственной и окружающей среды // *Росс. хим. журнал*, 2004. — Т. 48. — № 2. — С. 65-71.
4. **Кацнельсон Б.А., Дегтярёва, Т.Д., Привалова Л.И. и др.** Биологическая профилактика как комплексное воздействие, повышающее резистентность организма к действию вредных факторов производственной среды // *Вестн. Уральской мед. академ. науки*, 2005. — № 2. — С. 70-76.
5. **Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д. и др.** Нефротоксическое действие свинца и кадмия и его торможение комплексом биопротекторов // *Токсикологический вестник*, 2006. — № 3. — С. 26-32.
6. **Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А. и др.** Биологическая профилактика комбинированного действия токсичных металлов и органических веществ // *Гиг. и сан.*, 2007. — № 3. — С. 37-40.
7. **Пособие для врачей / «Подходы к организации массовой биологической профилактики вредного влияния химического загрязнения среды обитания на здоровье детского населения и к оценке её эффективности (опыт Свердловской области)», утверждённое секцией «Гигиена» УС МЗ и СР РФ 15.12.2005. (протокол № 6).** — Екатеринбург: ФГУН ЕМНСПиОЗРПП, 2005. — 44 с.
8. **Morosova K.I., Aronova G.V., Katsnelson B.A. et al.** On the defensive action of glutamate on the cytotoxicity and fibrogenicity of quartz dust // *Brit. J. Industr. Med.*, 1982. — V. 39. — № 3. — P. 244-252.
9. **Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S. et al.** A further experimental study of antisilicotic effect of glutamate // *Brit. J. Industr. Med.*, 1984. — V. 41. — № 4. — P. 518-525.
10. **Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kislitsina N.S. et al.** Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts // *Medic. Lavoro*, 1984. — V. 75. — № 6. — P. 450-462.
11. **Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sharapova N.Ye. et al.** On the relationship between activation and the breakdown of macrophages in pathogenesis of silicosis // *Medic. Lavoro*, 1995. — V. 86. — № 6. — P. 511-521.
12. **Аронова Г.В., Кацнельсон Б.А.** Йодистый калий как противосиликотическое средство (экспериментальные данные) // *Гиг. труда*, 1982. — № 11. — С. 47-48.
13. **Пластинина Ю.В., Привалова Л.И., Терешин Ю.С. и др.** Тормозящее действие йода на развитие экспериментального силикоза при перкутанном воздействии // *Медицина труда и пром. экология*, 1996. — № 7. — С. 16-20.
14. **Методические рекомендации «Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом».** МР. Издание официальное. — М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене и окружающей среды, 2001. — 21 с.
15. **Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B. et al.** Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity // *Environm. Health Perspect.*, 1980. — V. 35. — P. 205-218.
16. **Иванова Л.А.** Цитохимия ферментов клеток крови в диагностике, оценке характера течения и эффективности терапии некоторых профессиональных заболеваний. Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1991. — 47 с.
17. **IPCS (International Programme on Chemical**

Safety). Environmental Health Criteria 2003. Chrysotile asbestos. Geneva: World Health Organization, 1998. – 197 p.

18. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н. и др. Микроядерный анализ и цитогенети-

ческая нестабильность. – Томск: Издательство Томского университета, 1992. – 270 с.

Материал поступил в редакцию 25.12.07.

**L.I.Privalova, B.A.Katsnelson, M.P.Sutunkova, I.Ye.Valamina,
O.Yu.Beresneva, T.D.Degtyaryova, O.S.Yeryomenko**

**SLACKENING OF CYTOTOXIC, FIBROGENIC AND MUTAGENIC IMPACTS
PRODUCED BY CHRYSOTILE ASBESTOS IN EXPERIMENTS
ON THE BACKGROUND OF EFFECTS OF A COMPLEX OF BIOPROTECTORS**

*Ekaterinburg Medical Centre for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers,
Central Research Laboratory, Ural State Medical Academy, Ekaterinburg*

In experiments on inbred rats and linear mice it was shown that a bioprotective complex containing glutamate, methionine, a polyvitamin and polymineral preparation, «Vitrum» group, significantly slackens shifts in cellular composition of rat bronchoalveolar lavage linked to cytotoxicity of chrysotile asbestos at its intra tracheal administration, development of a histological picture of asbestosis and respective changes in lung mass and in the content of oxyproline and lipids in lungs as well as certain integral indicators of the organism exposure to asbestos and formation of micro nuclei in cells of bone marrow in mice at intra-abdominal administration of asbestos.

УДК 577.125.33:616.613-007.63:615.332.099]-092.9

К.М.Бушма, М.И.Бушма

**РОЛЬ СИСТЕМ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПОЧЕК В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
КРОЛИКОВ С ГИДРОНЕФРОЗОМ К НЕФРОТОКСИЧНОСТИ
АМИНОГЛИКОЗИДОВ НА ПРИМЕРЕ ГЕНТАМИЦИНА**

Медицинский университет Минздрава Республики Беларусь, Гродно

Установлена взаимосвязь между индивидуальными особенностями протекания процессов перекисного окисления липидов, состоянием системы антиоксидантной защиты в почках кроликов с гидронефрозом (до интоксикации гентамицином) и чувствительностью гидронефротической почки к поражению антибиотиком. Нефротоксичность гентамицина в большей степени проявляется у кроликов с исходно повышенным содержанием в почках малонового диальдегида. Отягощающим фактором является сниженный уровень восстановленного глутатиона и витамина А.

Ключевые слова: кролики с гидронефрозом, гентамицин, предрасположенность к нефротоксичности, ПОЛ, антиоксидантная система.

Введение. Хорошо известна различная индивидуальная чувствительность почек животных и человека к поражению аминогликозидами. При действии на животных одной и той же нефротоксической дозы антибиотика тяжесть нарушения структуры и функции почек варьирует в широких пределах [16, 18].

К нефротоксичности гентамицина предрасполагают следующие особенности интактных (без гидронефроза) почек: малый диаметр канальцев и клеток, выстилающих их про-

свет [2], низкая интенсивность дыхания митохондрий [3], повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сочетании со сниженным антиоксидантным потенциалом [4].

В настоящем исследовании оценена роль систем ПОЛ и антиоксидантной защиты почек кроликов с гидронефрозом в их предрасположенности к нефротоксичности гентамицина.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 13 кроликах-самках с исходной

массой 2,0–3,0 кг. Под общей анестезией диэтиловым эфиром в стерильных условиях моделировали гидронефроз правой почки путем наложения шёлковой лигатуры в верхней $\frac{1}{3}$ мочеточника (ограничение просвета \approx на 50%). Степень развития гидронефроза контролировали с помощью УЗИ и, в последующем, после нефрэктомии.

Через 30 дней удаляли правую гидронефротическую почку и моделировали гидронефроз единственной оставшейся левой почки как описано выше.

В гомогенате коркового слоя удаленной правой почки оценивали состояние системы ПОЛ по содержанию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов и кетотриеновых кетонов [15], активности реакций аскорбат- и НАДФН-зависимого ПОЛ [10]. Состояние неферментной системы антиоксидантной защиты оценивали по содержанию витаминов А и Е, убихинона [19], восстановленного глутатиона (GSH) [17].

В постмитохондриальной фракции гомогената коркового слоя почки изучали активность компонентов ферментной системы антиоксидантной защиты по активности супероксиддисмутазы (СОД) [13] и каталазы [6]. На основании полученных данных составляли «биохимический паспорт» гидронефротической правой почки каждого кролика.

Через 12 дней после правосторонней нефрэктомии и начала развития гидронефроза оставшейся левой почки, моделировали её токсическое поражение гентамицином (производитель – РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь), в мышцу, 60 мг/кг/день, 5 дней [8, 11].

Через 24 ч после последнего введения гентамицина из краевой вены уха брали кровь для проведения исследований. Затем кроликов подвергли эвтаназии путём введения 100 мг/кг гексенала (в краевую вену уха, болюсно, однократно). После остановки дыхания и сердцебиений извлекали гидронефротическую левую почку и мочу из мочевого пузыря (шприцем в стерильных условиях).

Степень выраженности нефротоксичности гентамицина по отношению к единственной гидронефротической левой почке оценивали с использованием морфологических (почка – окраска гематоксилином и эозином), биохимических и клинических (моча, кровь) исследований. В гистологических срезах почки, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли некротизированные корковые (КН) и юкстамедуллярные нефроны (ЮН) в процентах. В мо-

че регистрировали содержание белка, лейкоцитов и эритроцитов. В крови – содержание мочевины (уреазной реакцией с реактивами фирмы «Abbott», США), креатинина (Яффе-кинетическим методом с реактивами фирмы «Hospitex Diagnostics»), средних молекул [5].

Для нахождения взаимосвязей между индивидуальными особенностями системы ПОЛ и антиоксидантной защиты в гидронефротической правой почке и характером, степенью выраженности нефротоксичности гентамицина по отношению к единственной гидронефротической левой почке использовали методы корреляционного, пошагового многофакторного регрессионного и дисперсионного (ANOVA) анализа [1, 7].

Результаты и обсуждение. Установлено, что ограничение просвета правого мочеточника \approx на 50% путём наложения шёлковой лигатуры в его верхней $\frac{1}{3}$ сопровождается развитием выраженного гидронефроза. Это подтверждается УЗИ (ослабление дыхательной подвижности почки, уменьшение толщины паренхимы, расширение лоханки в 2–3 раза, исчезновение контуров мочеточника в верхней $\frac{1}{3}$) и после нефрэктомии (застой мочи выше лигатуры с резким расширением верхней $\frac{1}{3}$ мочеточника и почки). Выявлена выраженная вариабельность активности и содержания компонентов системы ПОЛ и антиоксидантной защиты в гидронефротической правой почке популяции кроликов (табл.).

Гентамицин в указанной дозе, пути и кратности введения кроликам с единственной гидронефротической левой почкой оказал нефротоксическое действие, степень выраженности которого также сильно варьирует (табл.).

Корреляционный анализ. Взаимосвязей между особенностями содержания и активности компонентов системы ПОЛ и антиоксидантной защиты в паренхиме гидронефротической правой почки кроликов (до интоксикации гентамицином) и некротизированных КН, содержанием лейкоцитов и эритроцитов в моче, креатинина и средних молекул в крови кроликов с единственной гидронефротической левой почкой (после интоксикации гентамицином) не установлено (табл.). Доказано, что количество некротизированных ЮН в единственной гидронефротической левой почке кроликов после интоксикации гентамицином максимально у животных с исходно низким уровнем GSH в гидронефротической правой почке (до интоксикации гентамицином). Содержание белка в моче этих животных максимально у кроликов с исходно высоким уровнем МДА и низким – витамина А. Содержание мо-

Таблица
Коэффициенты корреляции между показателями в гидронефротической правой почке кроликов (до интоксикации гентамицином) и показателями его нефротоксического действия по отношению к единственной гидронефротической левой почке

Показатели в гидронефротической правой почке до интоксикации гентамицином	Показатели нефротоксичности гентамицина у кроликов с единственной гидронефротической левой почкой									
	% некротизированных			Моча				Кровь (ммоль/л)		
	КН (5,0–31,3)	ЮН (6,3–58,3)	белок (0,04–3,60 г/л)	лейкоциты (1–50 п.зр.)	эритроциты (3–50 п.зр.)	мочевина (4,5–16,2)	креатинин (0,02–0,31)	средние молекулы (0,23–0,43)		
<i>Система ПОЛ</i>										
МДА(16,3–64,4 нмоль/г белка)	+0,21	+0,03	+0,69	+0,48	+0,44	-0,06	+0,30	+0,14		
Диеновые конъюгаты (4,7–7,6 нмоль/г белка)	+0,07	-0,02	+0,56	+0,13	+0,42	-0,30	+0,16	-0,09		
Кетотриеновые кетоны (0,17–0,19 ЕД ОП/г белка)	-0,02	+0,11	+0,53	-0,05	+0,30	-0,04	+0,33	+0,32		
Аскорбатзависимое ПОЛ (0,09–1,10 нмоль/мин/мг белка)	-0,11	-0,35	-0,20	+0,22	-0,04	-0,35	-0,13	-0,14		
НАДФН-зависимое ПОЛ (0,26–0,72 нмоль/мин/мг белка)	+0,05	+0,45	+0,04	-0,28	+0,03	+0,02	+0,32	-0,08		
<i>Система антиоксидантной защиты</i>										
Витамин А (2,76–15,60 нмоль/г белка)	+0,09	+0,21	-0,67	-0,38	-0,57	+0,21	-0,36	-0,15		
Витамин Е (192–600 нмоль/г белка)	+0,01	+0,27	-0,33	-0,29	-0,27	+0,16	-0,21	-0,07		
Убихинон (28,1–57,6 нмоль/г белка)	+0,16	+0,28	-0,40	-0,10	-0,27	+0,18	-0,36	-0,25		
GSH (1,62–3,10 мкмоль/г белка)	-0,57	-0,69	+0,31	-0,36	+0,01	-0,73	-0,14	-0,09		
СОД (1,71–6,27 ЕД/мин/мг белка)	+0,20	-0,23	+0,12	+0,13	-0,06	-0,23	+0,17	+0,05		
Каталаза (3,97–27,82 мкмоль/мин/мг белка)	-0,32	-0,28	-0,01	-0,14	+0,02	-0,04	+0,30	+0,12		

Примечание. В скобках – вариабельность показателей в популяции кроликов от минимального до максимального значений П.зр. – в поле зрения. Жирным шрифтом выделены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$) линейного типа

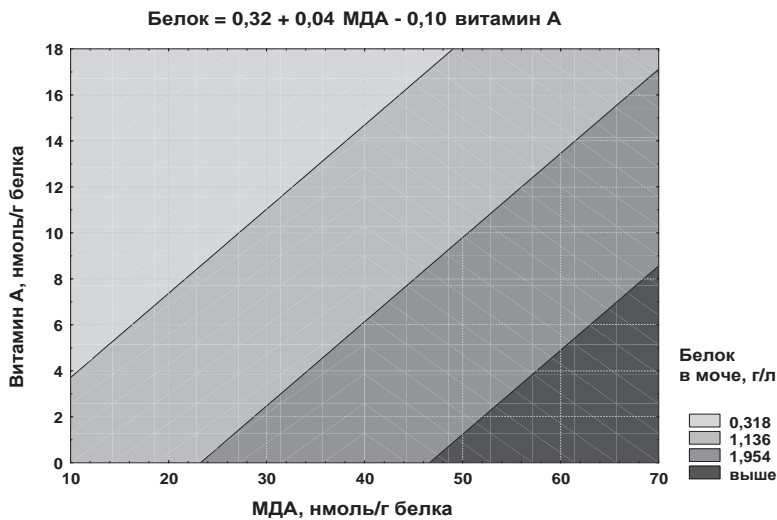


Рис. Взаимосвязь между содержанием МДА (x), витамина А (y) в гидронефротической правой почке кроликов (до интоксикации гентамицином) и содержанием белка (z) в моче кроликов с единственной гидронефротической левой почкой (после интоксикации гентамицином)

чевины в крови максимально у кроликов с низким уровнем GSH (табл.).

Пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Установлено, что вызванная гентамицином альбуминурия у кроликов с единственной гидронефротической левой почкой максимальна у животных с исходно (до воздействия антибиотиком) высоким уровнем МДА и низким – витамина А в паренхиме гидронефротической правой почки. В результате прямой пошаговой процедуры построена математическая модель «белок = 0,32 + 0,04 · МДА – 0,10 · витамин А», адекватно описывающая взаимосвязь изучаемых показателей (рис.). Степень альбуминурии отражает интенсивность цвета и цифровые значения, представленные на шкале справа. Из рис. видно, что по мере увеличения в почке содержания МДА и снижения витамина А, нарастает вызванная гентамицином альбуминурия.

Дисперсионный анализ. Статистическая значимость вышеприведенного уравнения $p < 0,05$ при оценке по критерию Фишера ($F = 4,95$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,55$. Следовательно, 55% вариации белка в моче кроликов с единственной гидронефротической левой почкой (после интоксикации гентамицином) объясняется дисперсией содержания МДА и витамина А в паренхиме коркового слоя гидронефротической правой почки (до интоксикации гентамицином).

Таким образом, с использованием методов математического моделирования (корреляционный, пошаговый многофакторный регрессионный и дисперсионный анализ) доказано существование тесной взаимосвязи между особенностями протекания процессов ПОЛ

и состоянием системы антиоксидантной защиты в паренхиме коркового слоя гидронефротической правой почки кроликов (до интоксикации гентамицином) и степенью выраженности нефротоксического действия антибиотика по отношению к единственной гидронефротической левой почке. Особенно отчётливо это проявилось по отношению к содержанию GSH, МДА и витамина А (до введения гентамицина) и содержанием белка в моче и мочевины в крови (после). Доказано, что в 55% случаев к нефротоксичности гентамицина предрасположены кролики с единственной гидронефротической левой почкой, имеющие высокий уровень МДА, низкий – GSH и витамина А в паренхиме коркового слоя гидронефротической правой почки. В 45% случаев предрасположенность обусловлена влиянием других случайных неучтённых факторов.

Пытаясь объяснить данную взаимосвязь, мы исходили из нижеследующего. Известно, что ведущую пусковую роль в развитии нефротоксичности гентамицина играет ингибирование антибиотиком активности почечных фосфолипаз. Это приводит к подавлению метаболизма фосфолипидов и развитию генерализованного фосфолипидоза почек [9, 12, 14]. Компенсаторным механизмом в этих условиях, направленным на снижение резко повышенного уровня фосфолипидов, является активация ПОЛ с образованием цитотоксичных радикальных метаболитов. Следовательно, у кроликов с исходно активизированными реакциями ПОЛ в почке (повышенное содержание МДА) создаются предпосылки для реализации нефротоксического действия гентамицина. Это неблагоприятное свойство особенно отчётливо проявилось у кроликов, обладающих (кроме вышеуказанной особенности) низкой способностью противостоять цитотоксическому действию продуктов ПОЛ. В этом плане опасен низкий уровень в почке GSH и витамина А.

Ранее нами установлено, что к нефротоксичности гентамицина предрасположены интактные (без гидронефроза) кролики с повышенным содержанием в почке МДА и активизированными реакциями его образования в НАДФН-зависимой системе, низким содержанием GSH, энзимопатией СОД [4]. Это положение продемонстрировало также и в настоящем исследовании у

кроликов с гидронефрозом. Таким образом, исходно активизированные реакции ПОЛ в паренхиме коркового слоя интактной или гидронефротической почки кроликов, особенно в сочетании с низким антиоксидантным потенциалом, предрасполагают животных к нефротоксичности гентамицина. Наибольший вклад в предрасположенность к развитию этой патологии у обеих групп животных вносит исходно низкий уровень GSH.

Выводы. 1. Выявлены значительные межиндивидуальные различия в почке кроликов с гидронефрозом в содержании и активности компонентов систем ПОЛ и антиоксидантной защиты.

2. Степень нефротоксического действия гентамицина по отношению к гидронефротической почке в популяции кроликов значительно варьирует.

3. К нефротоксичности гентамицина предрасположены кролики с гидронефрозом с исходно (до интоксикации гентамицином) повышенным содержанием в гидронефротической почке МДА, и сниженным – GSH и витамина А.

4. Основной вклад в предрасположенность кроликов к нефротоксичности гентамицина вносит исходно низкий уровень GSH.

Исследование выполнено благодаря финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда Фундаментальных исследований при СМ РБ (грант Б98-022). Получен патент на изобретение (№ 7722 от 13.10.2005) «Способ прогнозирования индивидуальной предрасположенности к нефротоксичности гентамицина».

Список литературы

1. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. – М.: Мир, 1982.
2. Бушма К.М., Кизюкевич Л.С., Бушма М.И. и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 2004. – № 11. – С. 544-549.

3. Бушма К.М. // Токсикологический вестник, 2005. – № 6. – С. 25-30.

4. Бушма К.М. // Эксперим. и клин. фармакология, 2006. – № 1. – С. 33-37.

5. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

6. Моин В.М. // Лаб. дело, 1986. – № 12. – С. 724-727.

7. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

8. Abu-Stephan K.A., Abdel-Gayoum A.A. // Arch. Toxicol., 2001. – V. 75. – № 5. – P. 284-290.

9. Broe M.E., Paulus G.I., Verpooten G.A. et al. // Kidney Int., 1984. – № 25. – P. 643-652.

10. Buege J.A., Aust S.D. Methods in Enzymology. AP, 1978. – V. 52 – P. 306-312.

11. Enziguez J.I., Schydlower M., O'Hair K.C. et al. // Vet. Hum. Toxicol., 1992. – V. 34. – № 1. – P. 32-35.

12. Hosteler K.Y., Hall L.B. Proc. Nat. Acad. Sci USA, 1982. – V. 79. – P. 1663-1667.

13. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. // Biochem. International, 1989. – V. 19. – № 5. – P. 1117-1124.

14. Poweel J.H., ReIdenberg M.M. // Biochem. Pharmacol., 1982. – № 31. – P. 3447-3453.

15. Reoknagel R.O., Ghoshal A.K. // Nature, 1966. – № 210. – P. 1126-1163.

16. Schentag J.J., Plaut M.E. // Kidney Int., 1980. – V. 17. – № 5. – P. 654-661.

17. Sedlak G., Lindsay R.H. // Anal. Biochem., 1968. – V. 25. – № 1. – P. 192-2005.

18. Sens M.A., Hazen-Martin D.J., Sens D.A. // Ann. Clin. Lab. Sci., 1993. – V. 23. – № 5. – P. 362-368.

19. Taylor S.L. // Lipids, 1976. – V. 11. – № 7. – P. 350-358.

Материал поступил в редакцию 17.12.07.

К.М. Bushma, М.И. Bushma

ROLE OF LIPID PEROXIDATION SYSTEMS AND ANT-OXIDATIVE PROTECTION OF KIDNEYS IN PREDISPOSITION OF RABBITS WITH HYDRONEPHROSIS TO NEPHROTOXICITY POSED BY AMINO GLYCOSIDES ON THE EXAMPLE OF GENTAMICIN

Medical University, Ministry of Health of Byelorussia, Grodno

A relationship was established between individual particularities of the development of lipid peroxidation processes, status of the anti-oxidative protection system in kidneys of rabbits with hydronephrosis (before intoxication by gentamicin) on one side and sensibility of hydronephrotic kidney to the effect produced by antibiotics. The lesion of a kidney by gentamicin is expressed to a greater extent in rabbits having an originally increased content of malone dialdehyde in the kidneys. An aggravating factor is a decreased level of restored glutathione and vitamin A.

УДК 612.332.74.014.46

В.Е.Жуков, И.П.Скалич*

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ДЕЙСТВИЯ Т-2-ТОКСИНА НА ВСАСЫВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС*ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии»
ФМБА, Волгоград*

Т-2 токсин в различных дозах оказывал стимулирующий эффект на всасывание в тонком кишечнике крыс-самцов глицина, глицил-L-лейцина и глицил-L-валина, как через апикальную, так и базолатеральную мембраны кишечной клетки. Интенсивность трансмембранного переноса зависела от уровня воздействия Т-2 токсина.

Ключевые слова: Т-2-токсин, глицин, энтероцит, апикальная и базолатеральная мембраны.

Введение. Т-2 токсин относится к вторичным метаболитам грибов рода *Fusarium* – контаминантам зерновых, способных поражать продовольствие на всех этапах его производства, переработки и хранения [5, 12, 13, 15].

Известно, что в основе механизма токсического действия Т-2-токсина лежит его способность ингибировать синтез белка и повреждать структуру и функции мембран клеток [7, 8, 17, 18, 19, 21]. При этом независимо от пути поступления Т-2-токсина в организм основными мишенями токсического действия являются иммунная система, органы кроветворения, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система [3, 7, 17, 21, 23, 25, 26].

Анализ имеющихся информационных материалов выявил лишь отдельные работы, посвященные изучению влияния Т-2-токсина на процессы ассимиляции пищи. В частности, есть данные о снижении уровня усвояемости тонким кишечником триптофана, глюкозы, однако авторами оценивался только начальный этап всасывания – гидролиз и транспорт через апикальную мембрану энтероцита [26].

Преобладающими продуктами переваривания белков являются пептиды. При этом гидролиз того или иного пептида осуществляется в месте локализации соответствующей пептидазы, а перенос продуктов деструкции белков через мембрану энтероцита осуществляется как диффузионно, так и с помощью систем активного переноса [9, 10, 15, 20, 22]. В кровь белки поступают исключительно в виде аминокислот. Препарат «вывернутый отрезок» («ВО») позволяет оценивать как перенос нутриента через апикальную мембрану энтероцита, так и через базолатеральную, т. е. дает возможность охарактеризовать процесс всасывания полностью.

Материалы и методы исследования. Определения токсикометрических параметров исследуемого образца Т-2-токсина осуществляли в опытах на белых половозрелых крысах-самцах. Вещество вводили в желудок с помощью металлического зонда в виде водно-спиртового раствора. Соотношение спирта и воды составило 1:20. Т-2-токсин применяли в дозах 1, 2, 3 и 8 мг/кг.

При изучении процессов всасывания пептидов декапитацию подопытных крыс осуществляли через сутки после воздействия вещества. После применения Т-2 токсина подопытные особи, в том числе и контрольные, имели доступ только к воде.

Исследование функций всасывания пептидов проводили с помощью препарата «ВО», который приготавливали из проксимальной части тонкого кишечника [16]. В качестве субстратов использовали 10 мМ растворы глицина, глицил-L-лейцина и глицил-L-валина, приготовленные на растворе Рингера, инкубацию препаратов проводили в течение 30 мин при анаэробных условиях.

Количество глицина в ткани и в серозной полости препарата определяли с помощью биохимической методики Александровича в модификации А.М.Уголева [16]. Количество белка и белковых фракций в сыворотке крови определяли по соответствующим методикам [6].

Показатели острой токсичности рассчитывали методом пробит-анализа по Миллеру и Тейнтеру [1]. Результаты других исследований подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента, при этом статистически достоверными считались отклонения при $p \leq 0,05$ [2].

Всего было использовано 24 белых беспородных крыс-самцов.

Результаты и обсуждение. Токсикометрические параметры исследуемого образца веществ

* – фрагмент диссертационной работы

Нарушения белкового обмена при Т-2-токсикозе

Показатель	Группа животных			
	контроль	DL ₅₀	1/2 DL ₅₀	1/5 DL ₅₀
<i>Транспорт глицина через апикальную мембрану энтероцита</i>				
Глицин, мМоль/мг	17,34±0,93	26,18±1,01**	24,22±1,17**	18,01±1,10
Глицил-L-лейцин, мМоль/мг	14,41±0,26	19,25±0,29**	18,63±1,27**	15,01±1,31
Глицил-L-валин, мМоль/мг	15,18±0,31	19,14±1,91**	18,39±1,18**	16,08±1,13
<i>Транспорт глицина через базолатеральную мембрану энтероцита</i>				
Глицин, мМоль/мл	4,06±0,25	6,17±0,27**	5,71±0,27**	4,58±0,36
Глицил-L-лейцин, мМоль/мл	6,42±0,21	8,89±0,32**	8,28±0,19**	6,74±0,20
Глицил-L-валин, мМоль/мл	7,14±0,22	9,28±0,36**	8,79±0,25**	7,43±0,31
<i>Некоторые показатели белкового обмена в сыворотке крови</i>				
Общий белок, г/л	8,02±0,26	6,99±0,19**	7,31±0,18*	7,65±0,18
Альбумин, г/л	2,94±0,20	2,02±0,10*	2,85±0,18	2,84±0,18
Глобулин, г/л	4,06±0,21	2,11±0,19**	3,32±0,21*	3,94±0,22

Примечание: * – различия статистически достоверны при $p \leq 0,05$

** – различия статистически достоверны при $p \leq 0,05$ и выходят за пределы ($M \pm 2\sigma$) физиологических показателей контрольной группы животных

ва составили: DL₁₆ = 1,6 мг/кг, DL₅₀ = (2,8±0,14) мг/кг и DL₈₄ = 6,3 мг/кг.

Действие Т-2-токсина на всасывание аминокислот и показатели белкового обмена сыворотки крови изучали при применении соединения в дозах DL₅₀, 1/2 и 1/5 DL₅₀. Полученные результаты приведены в табл. Анализ данных свидетельствует о возрастании всасывания аминокислот при уровнях воздействия, кратных DL₅₀ и 1/2 DL₅₀, при этом выявленные нарушения были не только статистически достоверны, но и выходили за границы физиологической нормы данного контроля ($M \pm 2\sigma$).

Так, при интоксикации Т-2 токсина на уровне DL₅₀, транспорт глицина через апикальную мембрану энтероцита увеличивался на 50,98%, глицил-L-лейцина – на 33,59%, глицил-L-валина – на 26,09%.

При применении вещества в дозе, равной 1/2 DL₅₀, всасываемость аминокислот была несколько ниже, при этом относительные величины составили: для глицина, глицил-L-лейцина и глицил-L-валина: 39,68, 29,29 и 21,15%, соответственно.

Аналогичные сдвиги обнаружены при изучении транспорта глицина через базолатеральную мембрану. При воздействии вещества в дозе DL₅₀ возрастание составляло 51,97% (глицин), 38,47% (глицил-L-лейцин) и 29,97% (глицил-L-валин). Применение Т-2-токсина в дозе 1/2 DL₅₀ приводило к увеличению активности транспорта в серозную полость глицина, глицил-L-лейцина и глицил-L-валина препарата на 39,90, 28,97

и 23,11% соответственно.

Сравнительный анализ данных табл. позволяет также заключить, что перенос глицина через апикальную мембрану сопоставим с его переносом через базолатеральную мембрану, то есть весь глицин, поступивший в энтероцит, переносится в кровеносное русло.

Изучение действия Т-2-токсина на содержание белка и белковых фракций в сыворотке крови подопытных животных выявило статистически достоверное снижение их концентрации при воздействии вещества в дозе DL₅₀, при этом за пределы нормы для данного контроля ($M \pm 2\sigma$) выходили содержание общего белка и глобулинов.

Таким образом, полученные результаты подтверждают сведения литературы о снижении концентрации белка в сыворотке крови при Т-2-токсикозе [17, 18].

Воздействие Т-2-токсина на уровне 1/5 DL₅₀ не сопровождалось какими-либо сдвигами исследуемых показателей.

Изучение однократного действия Т-2-токсина на процессы усвоения глицинсодержащих аминокислот свидетельствовало о возрастании их всасывания, при этом наблюдалась зависимость «доза-эффект». Кроме того, полученные результаты позволили констатировать, что глицин обладает наибольшей способностью к всасываемости, в сравнении с другими пептидами. Это превышение составляло почти 40%.

Указанный факт позволяет предположить, что транспорт исследованных аминокислот за-

висит не только от воздействия Т-2 токсина на состояния мембраны кишечной клетки, но и от структуры самой молекулы пептида. Действительно, общая структура аминокислот выглядит следующим образом: $H_2N-CH(R)-COOH$, где R – радикал, объем которого различен у исследованных аминокислот и возрастает в последовательности глицин – валин – лейцин [14]. Соответственно объему молекулы возрастает и молекулярная масса [14]. Так, молекулярная масса глицина составляет 59 г/моль, глицил-L-валина – 175 г/моль, глицил-L-лейцина – 189 г/моль.

Косвенным подтверждением тому, что действие Т-2-токсина на всасывание аминокислот зависит и от строения самой аминокислоты может служить снижение всасывания триптофана при Т-2 токсикозе [26]. Известно, что триптофан относится к ароматическим аминокислотам и имеет в своей молекуле объемный заместитель, при этом молекулярная масса аминокислоты равняется 204 г/моль [14].

Заключение. Нарушение всасывания пептидов при воздействии Т-2-токсина зависит не только от мембранотропных свойств вещества, но и от величины и объема молекулы аминокислоты.

Выводы. 1. Средняя смертельная доза Т-2-токсина при внутрижелудочном введении составила $2,8 \pm 0,14$ мг/кг, что позволяет охарактеризовать исследуемый образец веществ, как чрезвычайно токсичное соединение в соответствии с классификацией ГОСТ 12.1.007-76.

2. При интоксикации Т-2-токсина повышается перенос глицинсодержащих аминокислот через энтероцит, при этом наблюдается прямая зависимость «доза-эффект».

Список литературы

1. **Беленький Б.Л.** Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л.: Медицина, 1963. – 235 с.
2. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. **Головчак Н.П., Тарновская А.В., Коцюмба Г.И. и др.** // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології: Тези доповідей III Всеукраїнської наукової конференції, присвяченої 70-річчю з дня народження Г.М.Чайченко. Київ, 4–6 жовтня, 2006. – С. 26.
4. **Захарова Л.П., Седова И.Б., Обольский О.Л.** // Угрозы здоровью человека и пути их решения: Материалы Пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации. Москва. 15–16 декабря, 2002. – М., 2002. – С. 94-96.
5. **Захарова Л.П., Обольский О.Л., Львова Л.С. и др.** // *Вопр. питания*, 1995. – № 2. – С. 26-29.
6. **Камышников В.С.** Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в двух томах. – Минск: Интер пресссервис, 2003. – Т. 1. – С. 171-195.
7. **Кораблев Е.Ю.** Некоторые механизмы действия радиации и Т-2-токсина при комбинированном поражении и выбор средств защиты // Автореф. дисс. канд. биол. наук – Казань: Всерос. н.-ин-т., 2004. – 129 с.
8. **Кравченко Л.В., Морозов С.В., Аврентьева Л.И.** // Угрозы здоровью человека и пути их решения: Материалы Пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации. Москва. 15–16 декабря, 2002. – М., 2002. – С. 157-159.
9. **Кушак Р.И., Басова Н.А.** // *Физиол. ж. СССР*, 1986. – LXXII. – № 4.
10. **Кушак Р.И.** Пищеварительно-транспортная система энтероцитов. – Рига: Зинанте, 1983. – 233 с.
11. **Левитин М.М.** // *Успехи медицинской микологии*, 2003. – Т. 1. – Гл. 4. – С. 148-150.
12. **Мусин Р.Р., Госманов Р.Г., Тремасов М.Я. и др.** // *Микология и фитопатол.*, 2004. – Т. 38. – № 3. – С. 46-49.
13. **Седова И.Б.** Изучение частоты и уровня контаминации продовольственного зерна кукурузы и продуктов ее переработки некоторыми фузариотоксинами. // Автореф. дис. канд. биол. наук. – М.: НИИ экол. человека и гигиены окружающей среды РАМН, 2005. – 23 с.
14. **Страйер Л.** Биохимия. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. – С. 18-38.
15. **Уголев А.М., Иезуитова Н.И., Цветкова В.А.** Структурная и функциональная организация мембранного пищеварения. Мембранный гидролиз и транспорт. – Л., 1986. – С. 7-44.
16. **Уголев А.М., Иезуитова Н.И., Тимофеева Н.М. и др.** Исследования пищеварительного тракта человека – Л.: Наука, 1963. – 237 с.
17. **Agrelo C.E., Schoental R.** // *Toxicol. Lett.*, 1990. – V. 5. – № 2. – P. 155-160.
18. **Fairhurst S., Marrs T.C. et al.** // *Toxicology*, 1987. – V. 43. – № 1. – P. 31-49.
19. **Chang I.-V., Mar W.-C.** // *Toxicol. Lett.*, 1988. – V. 40–33. – P. 275-280.
20. **Cheesvan C.J.** // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1980. – V. 58. – № 11. – P. 1326-1333.
21. **Guseva N.V.** // 9th Int. Conf. «Diseases Fish and Sytllfish», Rhodes, 19–24 Sept., 1999: Book Abstr. Rhodes, 1999. – P. P300.
22. **Haring J.M., Barry J.A., Rajendran V.M. et al.** // *Amer. J. Physiol.*, 1989. – V. 256. – № 3. – Pt. 1. – P. g618-623.
23. **Parent-Massin D.** // *Toxicol. Lett.*, 2004. – V. 153. – P. 75-81.
24. **Masood A., Ranjan K.S.** // *Biomed. Lett.*,

1994. — V. 49. — № 195. — P. 213-217.

25. Minervini F., Fornelli F., Lucivero G. et al. // *Toxicology*, 2005. — V. 210. — P. 1. — № 5. — P. 81-91.

26. Williams Ph.P. // *Arch. Environ. Contam. and Toxicol.*, 1989. — V. 18. — № 3. — P. 374-387.

Материал поступил в редакцию 18.10.07.

V.Ye.Zhukov, I.P.Skalich

EFFECT OF A SINGLE EXPOSURE TO T-2 TOXIN ON ABSORPTION OF AMINO ACIDS IN THE SMALL INTESTINE OF WHITE RATS

Research Institute of Hygiene, Toxicology, Occupational Pathology, Volgograd

In small intestine of male rats, T-2 toxin in different doses caused an increased absorption of glycine; glycil-L-leucin and glycil-L-valin both through apical and basolateral membranes of intestine cells. Intensity of transmembrane transport depended on T-2 toxin exposure level.

УДК 615.9.07

М.Ю.Еропкин, Е.М.Еропкина

МОДЕЛЬ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ *IN VITRO*: ДЕЙСТВИЕ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ S9 НА ТОКСИЧНОСТЬ РЯДА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГУ НИИ группа РАМН, С.-Петербург

На клеточной культуре А-549 ряда изучена токсичность противовирусных препаратов — рибавирина, триазавирина, ремантадина, арбидола, бетулиновой кислоты при их инкубации с фракцией микросом печени крыс (фракция S9) после индукции у экспериментальных животных ферментов биотрансформации смесью полихлорированных бифенилов (Совол). Показано, что эффект фракции S9 является разнонаправленным, вызывая достоверное снижение токсичности липофильных и сравнительно токсичных соединений (арбидол, ремантадин, бетулиновая кислота) и резкое повышение токсичности водорастворимых малотоксичных *in vitro* препаратов (триазавирин, рибавирин).

Ключевые слова: токсичность *in vitro*, противовирусные препараты, фракция S9.

Введение. Наиболее уязвимым моментом использования в токсикологических исследованиях клеточных культур является почти полное отсутствие в них активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков, особенно ферментов фазы I [2, 7]. Это относится не только к постоянным клеточным линиям, но даже к первично-трипсинизированным культурам: например, в культуре первичных гепатоцитов активность ферментов семейства цитохрома P-450 сравнительно высока, но быстро снижается с увеличением срока культивирования. По мере увеличения числа пассажей эта активность резко падает и после 4–5 пассажей почти не отличается от фонового крайне низкого уровня, характерного для перевиваемых клеточных линий. Получение генно-инженерными методами клеточных линий, экспрессирующих отдельные ферменты метаболизма ксенобиотиков, также не способно полностью решить проблему, так как у каждой из таких линий экспрессируется только ка-

кой-то один конкретный фермент, например, одна из многочисленных изоформ цитохрома P-450.

Одним из путей учета вклада биотрансформации в биологическую активность и токсичность ксенобиотиков может служить использование фракции микросом печени, точнее — супернатанта после центрифугирования гомогената печени при 9.000 g (т.наз. фракция S9), особенно при условии предварительной индукции ферментов биотрансформации у подопытного животного смесью полихлорированных бифенилов (Ароклор 1254), которая повышает активность ферментов семейства цит. P-450 в десятки раз [5]. Эта система давно с успехом применяется в тесте Эймса на мутагенную активность веществ с использованием бактерий *Salmonella typhimurium* [3]. В то же время, нет никаких принципиальных противопоказаний для ее использования с клеточными культурами млекопитающих [6, 9, 12].

Целью данной работы было исследование

влияния активированной фракции S9 на токсичность *in vitro* ряда противовирусных препаратов различной химической структуры и механизма действия.

Материалы и методы исследования. *Получение активированной фракции печени S9.* В опытах использованы самцы беспородных белых крыс, которым однократно вводили внутривенно 500 мг/кг Совола (смесь полихлорбифенилов, выпускающаяся отечественной промышленностью). По данным литературы Совол можно использовать вместо дорогостоящего и мало доступного Ароклора 1254 [1]. Через 5 суток животных забивали, асептически извлекали печень и гомогенизировали в холодном забуференном физиологическом растворе (PBS), после чего центрифугировали при 9.000 g 15 мин. Супернатант (фракция S9) аликвотировали по 1–1,5 мл в пробирки Эпендорфа, замораживали при -20°C и хранили в низкотемпературном холодильнике при -70°C. Считается, что в этих условиях ферменты фазы I биотрансформации сохраняют свою активность без существенного снижения до 2–3-х лет [1].

Определение эффекта S9 на исследуемые препараты. Для приготовления 2 мл инкубационной смеси 10%-ной S9 с исследуемым препаратом использовали:

1. Фракция S9 – 200 мкл
2. 0,2 М раствор глюкозо-6-фосфата на стерильной дистиллированной воде – 50 мкл
3. 0,04 М раствор NADP – (окисленная форма) на стерильной дистиллированной воде – 200 мкл
4. Препарат, растворенный в бессывороточной (поддерживающей) среде для клеточных культур (Игла-МЕМ или ДМЕМ) – 1650 мкл.

Полученную смесь инкубировали 1–2 ч при 37°C и вносили по 100 мкл в лунки 96-луночного планшета с тестируемой клеточной культурой. Основная часть работы выполнена на перевиваемой клеточной линии А-549 (клетки карциномы легкого человека). В работе также использована гепатоцеллюлярная линия крыс НЕР-G2. Инкубация исследуемых препаратов с клетками составляла 24 ч. При более длительных сроках (72 ч) наблюдалась частичная или полная деградация монослоя.

Жизнеспособность и/или метаболическую активность клеток после инкубации оценивали методом восстановления клетками резазурина: тетразолиевый краситель резазурин (синоним: Аламар голубой) восстанавливается дегидрогеназами живых клеток до флуоресцирующего продукта резазуфина (λ_{max} возб. = 530 нм, λ_{max} эмисс. = 590 нм). Методика приспособлена к 96-луночным планшетам: измерения ведут

в планшетном анализаторе с соответствующими интерференционными светофильтрами для флуоресценции. Преимуществом метода является то, что измерение флуоресценции ведется непосредственно в лунках после инкубации с красителем без дополнительной экстракции, так как продукт реакции – резазурин свободно экскретируется из клеток в среду [4]. Измерение флуоресценции вели на планшетном анализаторе «Chameleon» («Hydex», Финляндия).

Исследованные препараты. В работе использованы следующие препараты: 1. Рибавирин («Верофарм», Россия) – противовирусный препарат широкого спектра действия, представляет собой рибофуранозильное производное триазола. 2. Триазавирин (синтезирован в институте органического синтеза УрО РАН, Екатеринбург) – новый противовирусный препарат, ингибирующий размножение ряда респираторных вирусов, соединение ряда азоло-триазинов. Оба эти препарата являются структурными аналогами гуанозина и по своему механизму действия – ингибиторами репликации вирусных нуклеиновых кислот. Оба соединения – полярные, хорошо растворимы в водных растворах. 3. Ремантадин («Aldrich», США) – производное адамантана, ингибитор М2-белка вируса гриппа А. 4. Арбидол («Мастерлек», Россия) – соединение группы индолов, оказывающее воздействие на определенные стадии размножения вируса гриппа и обладающее иммуномодулирующей активностью. 5. Бетулиновая кислота («Aldrich», США) – полициклическое соединение, также обладающее, среди прочих эффектов, антивирусным действием. 4–5-е соединения содержат полициклические группировки, они неполярны и нерастворимы в воде.

Результаты и обсуждение. Оценка действия активированной фракции S9 на клетки А-549 в культуре представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, сама фракция S9 в концентрации до 10–15% (концентрация белка 3,6–5,4 мг/мл) была нетоксична для клеток в культуре при 24-часовой экспозиции. Более того, в низких концентрациях (вплоть до 6,5%) она вызывала метаболическую активацию клеток – суммарная активность митохондриальных дегидрогеназ была достоверно выше, чем у контрольных клеток (рис. 1). Аналогичные результаты получены и для линии НЕР-G2 с той разницей, что метаболическая активация низкими дозами S9 в этом случае была еще более выраженной.

Обобщенные результаты действия фракции S9 на токсичность исследованных препаратов при их 24-часовой экспозиции с клетками А-549 представлены в таблице. Детализированная зависимость токсичности препаратов от их кон-

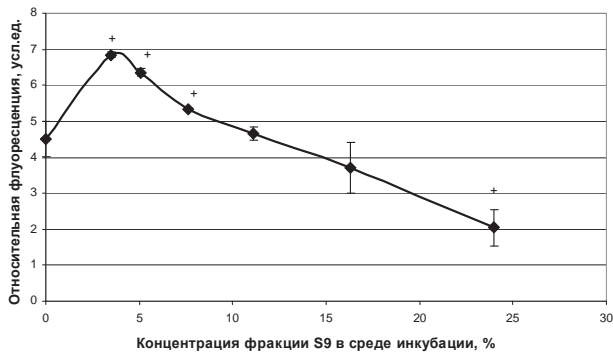


Рис. 1. Действие активированной соволом фракции микросом печени крысы S9 на активность дыхательных ферментов в культуре клеток A-549 (резазуриновый тест). Инкубация с препаратом 18 ч

центрации представлена на рис. 2–5.

Полученные данные убедительно демонстрируют разнонаправленный характер изменения токсичности соединений под действием ферментов биотрансформации в зависимости от их индивидуальной структуры: общей тенденцией, по-видимому, следует считать уменьшение токсичности гидрофобных нерастворимых соединений и существенное повышение ее у водорастворимых соединений. Первое можно объяснить повышением растворимости токсичных соединений и их «вымыванием» из биологических мембран, в которых они способны накапливаться в высокой концентрации и оказывать неблагоприятное прямое мембранотропное действие. Такой тип влияния фракции S9 проявился в отношении арбидола, ремантадина и бетулиновой кислоты, которые имеют сравнительно высокую токсичность *in vitro*. При инкубации с активированной фракцией S9 их токсичность достоверно снижалась (рис. 2, 3). Что касается водорастворимых соединений, в этом случае на первый план, вероятно, выходит повышенное образова-

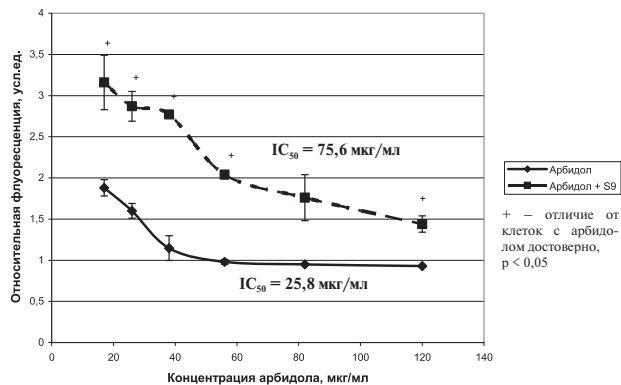


Рис. 2. Действие фракции микросом S9 печени крыс, индуцированных соволом, на цитотоксичность арбидола в культуре клеток A-549. Тест-метод – восстановление резазурина

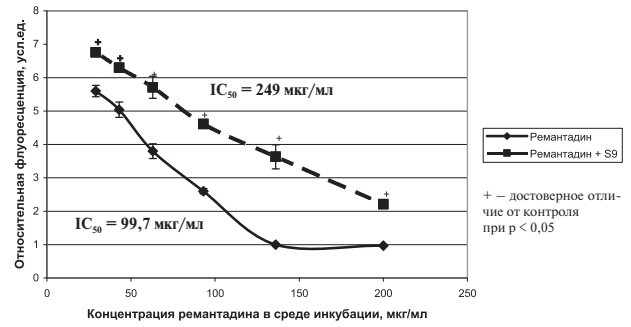


Рис. 3. Эффект фракции микросом печени крысы S9, активированной соволом, на цитотоксичность ремантадина в культуре клеток A-549. Тест-метод – восстановление резазурина

ние токсичных вторичных продуктов. Такой тип воздействия проявился в отношении малотоксичных *in vitro* рибавирина и триазавирина. Так, для первого токсичность при обработке S9 увеличилась почти в 5 раз, а для второго – в 3,3 раза (рис. 4, 5).

Из табл. видно, что фракция S9 оказывает существенное влияние на метаболизм тестируемых препаратов в широком диапазоне концент-

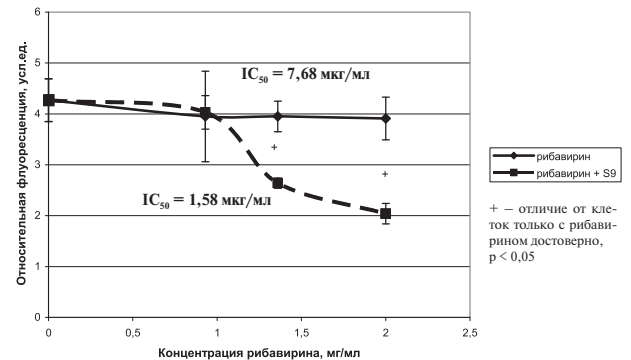


Рис. 4. Действие фракции микросом печени крыс S9, индуцированных соволом, на цитотоксичность рибавирина в культуре клеток A-549. Тест-метод – восстановление резазурина

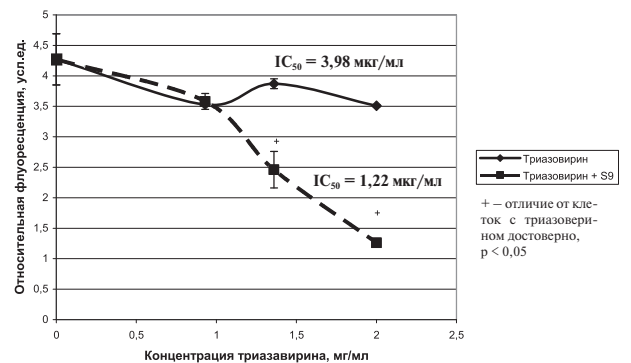


Рис. 5. Действие фракции S9 печени крыс, индуцированных соволом, на цитотоксичность триазавирина в культуре клеток A-549. Тест-метод – восстановление резазурина

Среднеингибиторные концентрации (IC₅₀) противовирусных препаратов в культуре клеток А-549 в присутствии активированной фракции S9

Препарат	IC ₅₀ , мкг/мл	
	Без S9	В присутствии S9 (5,8 мг/мл)*
Рибавирин	7680	1580
Триазавирин	3980	1220
Арбидол	25,8	57,6
Бетулиновая кислота	58,4	97,0
Ремантадин	99,7	249
		S9 (3,6 мг/мл)*
	99,7	238,4
		S9 (0,93 мг/мл)*
	99,2	113

Примечание: * – концентрация белка фракции S9

раций – снижение ее концентрации по сравнению с исходно принятой в 6 раз все еще оказывало ощутимый эффект – уменьшение токсичности ремантадина.

По данным литературы до 90% ксенобиотиков дают в ходе фазы I биотрансформации метаболиты, которые являются более токсичными, чем исходные соединения [8]. В то же время, по мнению других авторов [5, 11] соединения с прямым токсическим действием в присутствии S9 становятся менее токсичными. Относительно конкретных исследованных препаратов можно отметить, что, например, рибавирин малотоксичен на клеточных культурах без индукции биотрансформации (по нашим данным, IC₅₀ > 1,5 мг/мл), в то время как *in vivo* он проявляет достаточно высокую токсичность, приводящую к ряду побочных эффектов. Известно, что его активным метаболитом является фосфорилированная форма препарата [10]. Это свидетельствует о важности учета вклада биотрансформации при оценке токсичности соединений на клеточных культурах. Одним из подходов к этому может явиться использование активированной фракции S9 при таких исследованиях. Следующим этапом данной работы планируется сравнительная оценка специфической антивирусной активности *in vitro* указанных противовирусных препаратов при их инкубации с фракцией S9.

Выводы. 1. Активированная «микросомальная» фракция печени крыс (фракция S9) оказывает разнонаправленное действие на токсичность *in vitro* исследованных противовирусных препаратов – достоверное снижение токсичности липофильных сравнительно токсичных препаратов (ремантадина, арбидола, бетулиновой

кислоты) и резкое повышение токсичности водорастворимых и малотоксичных *in vitro* препаратов – рибавирина и триазавирина.

2. Полученные данные свидетельствуют о важности учета биотрансформации при оценке токсичности соединений на клеточных культурах.

Авторы выражают глубокую благодарность докт. И.В.Мизгиреву (НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, С.-Петербург) за любезно предоставленные образцы фракции S9.

Список литературы

1. Белицкий Г.А., Фоништейн Л.М., Худoley В.В. и др. Совол как индуктор микросомальных ферментов, активирующих проканцерогены // Эксп. онкология, 1987. – Т. 9. – № 3. – С. 20-23.
2. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. – СПб.: Морсар АВ, 2003. – 240 с.
3. Ames B.N., Durston W.E., Yamasaki E. et al. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1973. – V. 70. – P. 2281-2285.
4. Andrews M.J., Garle M., Clothier R.H. Reduction of the new tetrazolium Dye, Alamar Blue, in cultured rat hepatocytes and liver fractions // ATLA, 1997. – V. 25. – P. 641-653.
5. Benford D.J., Reavy H.J., Hubbard S.A. Metabolizing systems in cell culture cytotoxicity tests // Xenobiotica, 1988. – V. 18. – № 6. – P. 649-656.
6. Chlopkiwicz B. Influence of metabolic activation on the induction of micronuclei by antihypertensive drugs in L929 cells // Arch. Toxicol., 2001. – V. 74. – № 12. – P. 794-798.
7. Coeke S., Ahr H., Blaauboer J. et al. Metabo-

lism: a bottleneck in In vitro toxicological test development // ATLA, 2006. — V. 34. — № 1. — P. 49-84.

8. *Doehmer J. Predicting drug metabolism-dependent toxicity for humans with a genetically engineered cell battery // ATLA, 2006. — V. 34. — № 4. — P. 561-575.*

9. *Ruppova K., Slamenova D., Wsolova L. et al. Cytotoxic effects of paracetamol in vitro: the effects of an S9 fraction // ATLA, 1996. — V. 34. — № 5. — P. 715-725.*

10. *Smee D.F., Matthews T.R. Metabolism of rib-avirin in respiratory syncytial virus-infected and unin-*

ected cells // Antimicrob. Agents Chemother., 1986. — V. 30. — № 1. — P. 117-121.

11. *Williams P.D., Laska D.A., Tay L.K. et al. Comparative toxicities of cephalosporin antibiotics in a rabbit kidney cell line (LLC-RK1) // Antimicrob. Agents Chemother., 1988. — V. 32. — № 3. — P. 314-318.*

12. *Yoshihara S., Makishima M., Suzuki N. et al. Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction // Toxicol. Sci., 2001. — V. 62. — P. 221-227.*

Материал поступил в редакцию 23.01.08.

М.Ю.Еропкин, Е.М.Еропкина

MODEL OF BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS IN VITRO: EFFECT OF LIVER FRACTION S9 ON TOXICITY OF SOME ANTIVIRAL PREPARATIONS

Institute of Influenza, Russian Academy of Medical Sciences, St-Peterburg

Toxicity of some antivirals (ribavirin, triazavirin, rimantadine, arbidol, betulinic acid) was studied in the cell culture A-549 with the use of a fraction of rat liver microsomes (S9 fraction) obtained after inducing biotransformation enzymes in laboratory animals by a mixture of polychlorinated biphenyls (Sovol). It was shown that the effect posed by S9 fraction proved to be differently directed causing certain decreased toxicity of lipophilic and comparatively toxic compounds (arbidol, rimantadine, betulinic acid) and a sharp increase of toxicity of lowtoxic water-soluble compounds (triazavarin, ribavirin) *in vitro*.

УДК: 616.378-007.64-085.322

А.Д.Дурнев¹, Л.П.Коваленко¹, Е.В.Шипаева¹, А.А.Спасов², М.П.Самохина², А.Е.Буланов³

ОЦЕНКА ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «ДИАБЕТА»

¹*ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва*

²*Волгоградский государственный медицинский университет*

³*Российский научно-исследовательский институт здоровья, Москва*

Проведено исследование иммунотоксичности потенциального антидиабетического средства «Диабета» в рамках доклинического изучения безопасности применения препарата. После курсового перорального применения препарата выявлено отсутствие изменения массы лимфоузлов и концентрации ядросодержащих клеток по отношению к массе органа. Не зафиксировано изменений фагоцитарного индекса, интенсивности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов, увеличения антителообразования и показателей клеточного иммунитета после двухнедельного перорального применения препарата «Диабета». Результаты проведенного комплексного исследования свидетельствуют о том, что субстанция потенциального лекарственного препарата «Диабета» не обладает иммунотоксическим действием.

Ключевые слова: сахарный диабет, «Диабета», фагоцитоз, иммунотоксичность.

Введение. В Российской Федерации зарегистрировано и применяется нелекарственное гипогликемическое средство «Диабета» [3] и проводится изучение, созданного на его основе потенциального лекарственного препарата «Диабета» (Композиции), состоящего из экстрактов гимнемы лесной, девясила, гребней винограда [патент РФ № 2289419]. По результатам доклинических исследований выявлено, что применение «Диабета» позволяет эффективно снижать уровень глюкозы в крови животных с СДII типа, нормализовать показатели углеводного и ли-

пидного обмена, уменьшать потребность в высококалорийной пище и способствовать нормализации массы тела, повышать активность антиоксидантной системы, улучшать реологические показатели крови [4]. Учитывая отсутствие данных об изучении влияния компонентов препарата на иммунный статус организма, представилось необходимым исследовать ряд интегральных иммунологических функций, позволяющих, с учетом результатов гематологических и морфологических исследований лимфоидных органов оценить возможный риск при примене-

нии нового фармакологического средства. Цель работы – оценка иммунотоксичности потенциального антидиабетического препарата «Диабета». Задача исследования: доклиническое изучение безопасности препарата с учетом изменения фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, массы и клеточности органов иммунной системы, изучения кинетики хемилюминесцентного ответа нейтрофилов в соответствии с требованиями, определенными методическими документами [1, 2].

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на мышах гибридах F_1 (СВА×С57ВL/6) массой 20 г. из питомника «Столбовая» РАМН в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96). Животным опытных групп в течение 14-ти суток вводили перорально изучаемый препарат в дозах 280 и 2800 мг/кг. Мышей контрольной и опытных групп забивали методом декапитации, извлекали тимус, селезенку и подколенные лимфатические узлы. В клеточной суспензии лимфоидных органов подсчитывали концентрацию ядросодержащих клеток (ЯСК) в органе и в относительных значениях по отношению к массе органа по общепринятому методу.

Фагоцитарную активность, перитонеальных макрофагов оценивали по интенсивности захвата ими частиц коллоидной туши через 24 ч после последнего перорального введения изучаемого препарата. Проводили подсчет ЯСК и процент фагоцитирующих клеток. Оптическую плотность суспензии определяли с использованием спектрофотометра Uniscan (Финляндия), при $\lambda = 620$ нм. Результаты выражали в условных единицах, отражающих оптическую плотность лизата КПЭ соотнесенную с количеством фагоцитирующих клеток (фагоцитарный индекс). Параметры хемилюминесценции нейтрофилов исследовали после двухнедельного перорального введения «Диабета» в дозах 280 и 2800 мг/кг. В качестве источника нейтрофилов использовали клеточную взвесь крови мышей гибридов F_1 (СВА×С57ВL/6), в конечной концентрации нейтрофилов $5 \cdot 10^5$ клеток/мл. Жизнеспособность клеток оценивали в тесте с трипановым синим. Подсчет клеток проводили в счетной камере Горяева под микроскопом Standart-20 (Германия). Хемилюминесценцию регистрировали на хемилюминометре Bioorbit 1251 (Швеция), с использованием опсонизированного зимозана (рецептор-опосредованный стимулятор). Среда измерения включала: 130 mM NaCl, 5 mM глюкозы, 5 mM KCl, 1,5 mM MgSO₄, 0,5 mM Na₂HPO₄, 0,5 mM KH₂PO₄, 4 mM NaHCO₃, 1 mM CaCl₂, 0,65 mM люминола (pH = 7,4). При регистрации хемилюминесценции учитывали следующие параметры: $I_{\text{сп.}}$ – максимум спонтанной вспышки хемилюминесценции; $I_{\text{макс.}}$ – максимальная величина хемилюминесценции после добавления

стимула; ΔI – интенсивность стимулированной хемилюминесценции (разница между $I_{\text{макс.}}$ и $I_{\text{сп.}}$); S – интегральный показатель светосуммы хемилюминесценции за 20 мин после добавления зимозана; $t_{\text{макс.}}$ – время достижения максимальной интенсивности хемилюминесценции после добавления стимула. Влияние препарата «Диабета» на гуморальный иммунитет изучали, используя реакцию гемагглютинации (микротитратор Такачи, РПГА). Определение антител в РПГА к ЭБ провели на мышах двух оппозиционно реагирующих на ЭБ линий СВА и С57ВL/6. Животным опытных групп 14 суток препарат вводили перорально в дозах 280 и 2800 мг/кг. Через 7 дней после иммунизации определяли титр гемагглютининов в концентрации $2 \cdot 10^8$ клеток. Титр антител выражали величиной $\log_2 T$, где T – титр антител исследуемой сыворотки.

Влияние препарата «Диабета» на клеточный иммунный ответ изучали по реакции гиперчувствительности замедленного типа в опытах на мышах гибридах F_1 (СВА×С57ВL/6). Учёт интенсивности воспалительной реакции проводили через 24 ч после разрешающей дозы антигена и вычисляли индекс реакции: $I_p = (P_{\text{оп}} - P_k) / P_k \cdot 100\%$, где: $P_{\text{оп}}$ – масса стопы задней лапы, в подушечку которой вводили ЭБ; P_k – масса стопы контрольной лапы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTIC A (версия 6.0), с использованием парного t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Как видно из результатов, представленных в табл. 1, после применения препарата «Диабета» в дозе 280 мг/кг в течение 14 суток отмечали некоторое увеличение массы селезенки и тимуса, при этом масса лимфоузлов оставалась неизменной. В дозе 2800 мг/кг регистрировали увеличение массы тимуса (в 1,5 раза) и подколенных лимфоузлов (в 1,2 раза) у животных опытных групп по сравнению с контролем. Однако статистически достоверного отличия концентрации ядросодержащих клеток по отношению к массе органа в опытных и контрольных группах не выявлено.

После перорального введения препарата в дозах 280 и 2800 мг/кг не было выявлено значимого изменения фагоцитарного индекса по сравнению с контролем.

У группы контрольных мышей уровень спонтанной хемилюминесценции суспензии нейтрофилов – $I_{\text{сп.}}$ составлял $1,4 \pm 0,1$ mV. После перорального применения препарата «Диабета» в дозах 280 мг/кг наблюдали значимое уменьшение уровня спонтанной хемилюминесценции по сравнению с контролем на 28,5% ($p < 0,05$). После применения препарата в дозе 2800 мг/кг уровень спонтанной хемилюминесценции не изменялся.

После добавления к суспензии нейтрофилов зимозана в указанной выше дозе уровень стиму-

Масса лимфоидных органов (в% от массы тела) мышей-самцов F₁ (СВАхС57В1/6) при пероральном введении «Диабета» в течение 14-ти суток

Орган лимфоидной системы	Контроль	«Диабета», 280 мг/кг	«Диабета», 2800 мг/кг
Селезенка	0,350±0,017	0,411±0,019*	0,360±0,017
Тимус	0,195±0,017	0,240±0,010*	0,262±0,011**
Подколенные лимфоузлы	0,046±0,003	0,049±0,002	0,061±0,003**

Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01

лированной хемилюминесценции – ΔI у контрольных животных составлял 20,3±4,3 mV. Интегральный показатель хемилюминесценции – S составлял 15001,5±2901,8 ед, а время достижения максимального уровня хемилюминесценции – t_{макс.} 1075±38 секунд. При изучении кинетики хемилюминесцентного ответа нейтрофилов на зимозан в контрольной и опытных группах животных не отмечено значимого влияния на интенсивность хемилюминесцентного ответа клеток по сравнению с контрольными образцами, после курсового (двухнедельного) перорального введения препарата «Диабета» в дозах 280 и 2800 мг/кг. Изучаемые параметры кривых хемилюминесценции составили: ΔI (280 мг/кг) – 29,2±5,3 mV, ΔI (2800 мг/кг) – 19,5±4,7 mV; S (280 мг/кг) – 21846,8±4340,3 ед., S (2800 мг/кг) – 13733,7±3279,8 ед.; t_{макс.} (280 мг/кг) – 1100±40 сек., t_{макс.} (2800 мг/кг) – 1132±77 сек.

В результате проведенных экспериментов по влиянию препарата «Диабета» на гуморальный и клеточный иммунитет было выявлено, что после двухнедельного его применения в дозах 280 и 2800 мг/кг не обнаружено достоверного увеличения антителообразования у мышей линий СВА и С57ВL/6 и не отмечено значимого увеличения реакции ГЗТ у мышей гибридов F₁ (СВАхС57ВL/6) по отношению к контролю.

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования позволяют заключить, что субстанция потенциального лекарственного препарата «Диабета» не обладает иммуноотоксическим действием.

Выводы. 1. После курсового перорального применения субстанции препарата «Диабета»

регистрируется некоторое увеличение массы селезенки и тимуса, при этом масса лимфоузлов и концентрация ядросодержащих клеток по отношению к массе органа в опытных и контрольных группах остается неизменной.

2. Двухнедельное пероральное применение препарата «Диабета» не вызвало значимого изменения фагоцитарного индекса, и не влияло на интенсивность хемилюминесцентного ответа нейтрофилов, стимулированных опсонизированных зимозаном.

3. Не выявлено значимого увеличения антителообразования и увеличения показателей клеточного иммунитета после курсового применения препарата «Диабета».

Список литературы

1. Методические указания по оценке иммуноотоксического действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 257-232.

2. Методические указания по оценке иммунотропной активности фармакологических веществ. Там же. – С. 257-263.

3. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – 15-й вып. / Гл. ред. Г.Л.Вышковский. – М.: «РЛС-2007», 2006. – С. 1488.

4. Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е. Препарат «ДИА-» // Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека». Медицинская газета «Человек и лекарство». – № 4 (26). – С. 10-11.

Материал поступил в редакцию 19.02.08.

A.D.Durnev¹, L.P.Kovalenko¹, Ye.V.Shipayeva, A.A.Spasov², M.P.Samokhina², A.Ye.Bulanov³

EVALUATION OF IMMUNOTOXIC ACTION OF THE PREPARATION «DIABETA»

¹V.V.Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Volgograd State Medical University

³Russian Research Institute of Health, Moscow

Immunotoxicity of a potential anti-diabetic preparation «Diabeta» was studied within the scope of a preclinical investigation of safe use of the preparation. After a course of peroral administration of the preparation, it was found out that there are no changes in the mass of lymphonoduses and concentration of nuclei-containing cells with respect to the organ mass. After a two-week uptake of the preparation no changes were noted in phagocytic index, intensity of chemoluminescent response of neutrophiles, increase of antibodies formation and indicators of cellular immunity. The outcome of the investigation conducted shows that the substantia of the potential medicinal preparation «Diabeta» does not produce any immunotoxic effect.



НАС СПРАШИВАЮТ

Природа жаждущих степей / Его в день гнева породила, / И зелень мертвую ветвей / И корни ядом напоила.

Таким в стихотворении А.С.Пушкина предстал перед читателем анчар. На сколько это соответствует действительности или это поэтическое преувеличение ядовитых свойств анчара?

Пушкинский «Анчар» – это поэтическое воплощение великим поэтом представлений, существовавших в обществе на тот период времени (стихотворение датировано 1828 г.) об уникальном представителе флоры.

С присущим поэтам художественным воображением Александр Сергеевич в своем бессмертном творении изобразил некое ядовитое монстра, отравляющего вся и всё живое вокруг себя и даже на расстоянии. В журнале «Природа» (1949, № 8) ботаник Б.М.Козо-Полянский в статье «Анчар» А.С.Пушкина и возможность отравления растениями на расстоянии» реабилитировал анчар от ореола всемирного отравителя.

На снимке, воспроизведенном из упомянутой статьи, видно, что анчар высокое дерево, растущее, в отличие о воспетого поэтом, не «в пустыне чахлой и скупой, ... стоит один во всей вселенной», а в окружении др. представителей растительного мира.

Анчар – собирательное название деревьев и кустарников семейства тутовых. Из 5–6-ти видов, произрастающих в тропиках Южной Азии и Африки, один из видов с Малайского архипелага (о. Ява) так наз. упас-дерево (в переводе на рус. яз. – дерево яда) содержит очень ядовитый млечный сок. Этот сок местное население использовало для нанесения на наконечники стрел.

Сок анчара содержит сердечный яд антиарин, существующий в 2-х формах: α (№ CAS 23605-05-2) и β (№ CAS 639-13-4). Обе формы антиарина обладают высокой токсичностью. DL_{50} при введении в вену экспериментальным животным (кошки) составляет 0,094–0,096 мг/кг. Конечно, в настоящее время известны значительно более ядовитые соединения. Достаточно вспомнить, например, что DL_{50} для зомана при аналогичном пути введения мышам составляет 0,003–0,004 мг/кг.

При попадании сока анчара на кожу и даже при соприкосновении с листьями растения у человека могут возникнуть ожоги, нарывы.



Анчар (*Antiaris toxicaria*)

Растений с подобным эффектом действия известно немало. Например, бурно разросшийся в Подмосковье в последнее время борщевик Сосновского, названный в честь ботаника, впервые описавшего один из кавказских видов борщевика, обладает способностью вызывать у человека долго не заживающие ожоги.

Из известных ~70 видов борщевика, более половины которых растет на Кавказе в субальпийском поясе гор, многие являются кормовыми растениями. Молодые побеги борщевика сибирского, как и многих других видов, съедобны. Ряд видов борщевика выращивают как декоративные растения.

Сок отдельных видов борщевика вызывает у человека при контакте с кожей дерматиты, ожоги. Особой агрессивностью отличается уже упомянутый борщевик Сосновского, ядовитый сок которого обладает коварными свойствами: ожоги появляются не сразу, а, как правило, на другой день и даже через несколько суток. Содержащиеся в борщевике фурукумарины (псорален) /№ CAS 66-97-7/ повышают чувствительность тканей человека к УФ-облучению, чем объясняется быстрое появление ожогов у пострадавших под действием солнечных лучей.

Хотя борщевик формально классифицируется как зонтичная трава, он может достигать в высоту несколько метров. Под его кроной не растут др. растения, поскольку он выделяет вокруг себя большое количество эфирных масел. По мнению Е.Прохорова (цит. по МП № 138 от 03.07.08) к борщевiku не только опасно прикасаться, но даже долго находиться рядом с ним. Выделяющийся из растения комплекс эфирных масел вызывает у человека сильную головную боль, слабость, тошноту, рвоту, потерю сознания. Особо опасен борщевик для аллергиков, известны даже смертельные случаи.

Ну чем не анчар наших дней? Где Вы, поэты?

К.К.Сидоров

НЕКРОЛОГ

УДК 615.9 (095 Шульга)

ШУЛЬГА ВИКТОР ЯКОВЛЕВИЧ

04.11.1938 – 28.06.2008

28 июня 2008 года на 70-ом году жизни скончался видный отечественный токсиколог, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Шульга Виктор Яковлевич**.

Круг научных интересов профессора В.Я.Шульги был связан с фундаментальными и прикладными проблемами токсикологии физиологически активных веществ. Он являлся экспертом Европейской организации ТАСИС по вопросам безопасности уничтожения химического оружия, экспертом-токсикологом Генеральной прокуратуры Российской Федерации и Федеральной антитеррористической комиссии.

Профессор В.Я.Шульга принимал активное участие в работе международных, Всесоюзных и Всероссийских съездов и конференций токсикологов, на которых выступал с докладами, отражающими приоритетные достижения в области экспериментальной, клинической и экспертно-криминалистической токсикологии. Его перу принадлежит более 200 научных работ, в том числе двухтомная монография «Медицинские аспекты химического и биологического терроризма», изданная за рубежом в 2005 году.

Большое внимание профессор В.Я.Шульга



уделял педагогической деятельности, им подготовлено 5 кандидатов и 3 доктора наук.

За достижения в научной деятельности В.Я.Шульга удостоен Государственных наград: ордена Трудового Красного Знамени и медали «За трудовую доблесть».

В.Я.Шульгу отличала высокая работоспособность, доброжелательность, чуткое и внимательное отношение к людям. Он неизменно пользовался авторитетом у своих учеников и подчинённых, заслуженным уважением со стороны

коллег и руководства.

Виктор Яковлевич Шульга был замечательным, жизнерадостным человеком, отзывчивым товарищем и надёжным другом, оставившим о себе светлую память в сердцах тех, кому посчастливилось работать с ним и учиться у него.

Коллеги по работе, ученики и друзья, все кому довелось работать с В.Я.Шульгой и близко знать его, глубоко скорбят о его кончине и навсегда сохранят о нём светлую память.

Дирекция ФГУП «ГосНИИОХТ»

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов

Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»



РЕЦЕНЗИИ

УДК 504.75.05+615.9:616-057.36

Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука, 2007. – 134 с. 400 экз.

Интенсивное развитие химической промышленности в XX веке привело к поступлению в

окружающую среду значительного числа новых токсичных веществ, в том числе стойких органических загрязнителей, включая различные группы диоксиноподобных соединений. Для территории России с её предприятиями хлорной химии, целлюлозно-бумажным производством, масштабными лесными пожарами и другими ис-

точниками образования диоксинов, чрезвычайно актуально исследование механизмов патогенного действия названных веществ. При этом главной целью исследований является оценка риска нахождения людей в условиях экспозиции, что требует проведения исследований на молекулярном уровне, которые позволяют установить надежные качественные и количественные соответствия между биомаркерами эффекта и вероятностью развития патологического процесса.

Рецензируемую работу можно оценить как одно из фундаментальных и в то же время представляющих большой практический интерес исследований, в котором всесторонне (в модельных опытах на животных и при обследовании экспонированных людей) проанализированы механизмы действия сложного и содержащего диоксины комплекса токсических веществ, образовавшихся при пожаре на кабельном заводе в Иркутской области в 1992 г. Авторы компетентно справились с поставленными сложными задачами, разработав экспериментальную модель интоксикации организма «шелеховских» пожарных, на которой выполнены модельные эксперименты на животных, а затем полученные закономерности и представления были ими плодотворно использованы при разработке и реализации схемы обследования экспонированных пожарных.

В работе использован широкий диапазон современных методов биохимии, молекулярной

биологии, аналитической химии и статистической обработки полученных данных.

Результаты молекулярно-эпидемиологического исследования ликвидаторов пожара на АО «Иркутсккабель» позволили авторам заключить, что обследованные пожарные представляют собой уникальную высокоэкспонированную диоксидами когорту. Важным итогом выполненной работы является попытка определения критериев формирования группы риска по развитию отдаленных патогенных эффектов, а также обоснование регулярного диспансерного наблюдения за данной когортой пожарных с целью выявления и минимизации отдаленных эффектов диоксинов.

Рекомендуемая монография оригинальна и своевременна, представит большой интерес как для биохимиков, молекулярных биологов, так и научных работников и специалистов в области гигиены, токсикологии, экологии и профпатологии, постоянно сталкивающихся с задачами одновременного воздействия на организм человека сложных смесей химических веществ, компоненты которых оказывают разнонаправленное действие на многие системы организма.

Зав. отделом гигиены и оценки риска НИИ биофизики Ангарской государственной технической академии, доктор медицинских наук, профессор

В.М.Прусаков

УДК [612.014.46:616-092:612.017.1]-008.64-008.9-085.246.9.(024)

Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. – Саратов: СВИБХБ, 2007. – 420 с. 500 экз.

Монография профессора Саратовского военного института биологической и химической безопасности, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук П.Ф.Забродского и заместителя начальника института по учебной и научной работе В.Г.Мандыча посвящена рассмотрению токсических и иммунотоксических свойств ксенобиотиков, в частности, токсичных химикатов (боевых отравляющих веществ), ядовитых технических жидкостей, фосфорорганических соединений, атропиноподобных препаратов, нитрилов, диоксинов и металлов.

Книга состоит из предисловия, 12 глав и заключения, содержит 110 таблиц, 40 иллюстраций. Список использованных источников отечественной и зарубежной литературы составляет 935 наименований.

В предисловии к монографии говорится о том, что в последние 40 лет сформировалось но-

вое научное направление, занимающееся изучением влияния ксенобиотиков на неспецифическую резистентность организма (доиммунные механизмы защиты организма от инфекций) и систему иммунитета – иммунотоксикология. Изучение влияния ксенобиотиков на иммунный гомеостаз является одной из наиболее актуальных проблем токсикологии. Это обусловлено колоссальным загрязнением окружающей среды различными соединениями, извращающими иммунные реакции и вызывающими связанные с нарушением иммунного статуса различные заболевания; во-вторых, с необходимостью коррекции нарушений иммунного гомеостаза как в случае хронических интоксикаций, так и при отравлениях, авариях на химических предприятиях, несчастных случаях на производстве, в быту, при уничтожении, хранении и транспортировке запасов боевых отравляющих веществ; в-третьих, до сих пор может возникать необходимость иммунокоррекции пораженных при применении отравляющих веществ с террористическими и военными целями.

В первых 3-х главах издания приведены основные положения иммунологии и иммунотоксикологии, описаны экспериментальные методы оценки доиммунных механизмов резистентности организма и иммунного статуса, дана общая характеристика иммунотоксических эффектов ксенобиотиков.

Последующие главы монографии посвящены изложению иммунотоксичности конкретных ксенобиотиков.

В главе 4-ой описана иммунотоксическая активность фосфорорганических пестицидов и антихолинэстеразных химикатов, в 5-ой главе — атропиноподобных препаратов, 6-ая глава посвящена влиянию на иммунную систему химикатов кожно-нарывного действия.

В главе 7 рассмотрена иммуотропность метанола, этиленгликоля, этанола, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана, трихлорэтилена.

Токсикологической и иммунотоксикологической характеристике нитрилов посвящена глава 8, металлов (всего 19 наименований) — глава 9. В 10-ой главе рассмотрены иммуотропные свойства токсикантов, действующих на Р-450-зависимые монооксигеназы, в частности, диоксинов. Особенности нарушения функций Th 1 и Th 2 — лимфоцитов при остром отравлении различными токсикантами рассмотрены в 11-ой главе.

Последняя 12-ая глава посвящена характеристике иммуностимуляторов новейшего поколения и обоснованию их применения при нарушении иммунного статуса после отравления токсичными химическими веществами.

В монографии представлены не только современные данные о действии ксенобиотиков на систему иммунитета, в основном, собственные исследования, но и способы фармакологической коррекции постинтоксикационных нарушений иммунного гомеостаза.

Вместе с тем, как справедливо отмечено авторами, в разделе «Заключение», монография не дает полных ответов на далеко неоднозначные иммунологические феномены при воздействии химических соединений. Нерешенность многих вопросов, противоречивость и неоднозначность результатов исследования механизмов нарушения иммуногенеза при действии ксенобиотиков предполагает дальнейшее изучение этой проблемы.

Несомненная актуальность темы монографии, обзор большого числа источников литературы, высокий методический уровень собственных исследований авторов, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов позволяет рассматривать работу П.Ф.Забродского и В.Г.Мандыча как значительный вклад в развитие существующих представлений о механизмах нарушения функции иммунной системы под влиянием ксенобиотиков.

Книга имеет большую теоретическую значимость и практическую ценность.

Монография адресована токсикологам, биологам, экологам, химикам, фармакологам, иммунологам, физиологам и терапевтам.

*Член-корр. РАМН, проф.
Доктор мед. наук*

**Б.А.Курляндский
К.К.Сидоров**



СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ

УДК [615.9+615.849](063)(470)

РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСИКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ», 29—30 мая 2008 г., Санкт-Петербург, Россия

29 и 30 мая 2008 г. в С.-Петербурге на базе Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова состоялась Российская научная конференция «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии». Целью конференции стало обсуждение вопросов, касающихся медико-экологической характеристики факторов химической и радиационной природы, механизмов развития и основных проявлений различных форм токсических и лучевых процессов, вопросов диагностики, профилактики и лечения химических и радиационных

поражений, современных средств противохимической и противорадиационной защиты, подходов к управлению химическим и радиационным риском, а также проблем подготовки врачей по токсикологии и радиационной медицине.

Учредителями конференции были Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, отделение биологических на-

ук Российской академии наук, Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук. Организаторами конференции выступили Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова (ВМедА), Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Научно-исследовательский институт токсикологии ФМБА России, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, С.-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Научный совет Российской академии наук по радиобиологии, Всероссийское радиобиологическое общество, Всероссийское токсикологическое общество. Проведение конференции было поддержано Российским фондом фундаментальных исследований.

Научное мероприятие подобного масштаба проводилось в ВМедА им. С.М.Кирова третий раз. Это, по дружной оценке большинства участников, стало доброй традицией. В конференции приняли участие более 250 ученых и специалистов, область профессиональных интересов которых связана с изучением и регламентацией факторов химической и радиационной природы. Участники конференции представляли 58 научных, учебных и лечебно-профилактических учреждений Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Министерства обороны РФ, Министерства по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий РФ, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, других министерств, ведомств и общественных организаций. В работе конференции также приняли участие сотрудники научных организаций и медицинских вузов Беларуси, Казахстана, Украины, Чехии.

На двух пленарных заседаниях прозвучали доклады:

- О стратегических подходах мирового сообщества к обеспечению безопасности химических веществ для здоровья человека (Б.А.Курляндский),
- О методологии исследований отдаленных последствий интоксикации при воздействии химических соединений (Г.А.Софронов) и радиактивных веществ (С.С.Александров), об актуальных проблемах радиационной медицины (А.К.Гуськова, А.Ю.Бушманов, Е.Б.Бурлакова),
- О совершенствовании подготовки токсикологов и радиологов Вооруженных Сил РФ (В.Б.Иванов),
- О средствах специфической фармакотерапии, антидотах для высокотоксичных химических соединений (С.П.Нечипоренко) и противолучевым средствам (В.Б.Назаров),
- Радиационной и химической генотоксичности (А.И.Газиев) и др. сообщения.

В ходе восьми секционных заседаний были обсуждены 96 устных докладов, еще около 40 докладов были представлены на стендах. Важным звеном в работе конференции была экспозиция современных и перспективных средств медицинской защиты от поражающих факторов химической и радиационной природы, выпускаемых НПЦ «Фармзащита» ФМБА России (Химки, Моск. обл.), фармацевтической компанией «Макизфарма» (Москва), НПО «Биофизприбор» (С.-Петербург). В рамках конференции проводился конкурс на лучшую научную работу среди молодых ученых, призы для которого были предоставлены НПЦ «Фармзащита» ФМБА России. Лауреатами конкурса стали: студентка Белгородского государственного университета Е.С.Антонова, аспирант Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН С.С.Сорокина, адъюнкт Военно-медицинской академии В.Г.Золотарь, младший научный сотрудник Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ГНИИИ военной медицины МО РФ М.А.Юдин и научный сотрудник этого же центра И.С.Драчев.

Заслушав и обсудив представленные доклады, участники конференции пришли к единому мнению о том, что вопросам обеспечения химической и радиационной безопасности личности, общества и государства уделяется пристальное внимание органов государственной власти Российской Федерации, о чем свидетельствуют утвержденные Президентом РФ основы государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной, а также химической и биологической безопасности России на период до 2010 г. и дальнейшую перспективу. Однако, несмотря на принимаемые меры, химическая и радиационная опасность, грозящая человеку и обществу, сохраняется. Это связано с дальнейшим развитием химической индустрии и атомной энергетики, увеличением количества химически- и радиационноопасных объектов, накоплением токсичных и радиоактивных производственных отходов, возрастанием вероятности экологических катастроф, сохранением на планете арсеналов химического и ядерного оружия, активизацией террористических проявлений в отношении опасных объектов и др. В этой связи задачи, стоящие перед специалистами, работающими в области клинической, профилактической, экспериментальной токсикологии и радиологии, значительно усложняются.

По мнению участников конференции, для качественного решения медико-биологических проблем токсикологии и радиологии с целью дальнейшего совершенствования системы химической и радиационной безопасности населения России необходимо:

1. Ходатайствовать перед правительственными учреждениями Российской Федерации, Российской академией наук, Российской академией меди-

цинских наук о сохранении и расширении структур практического здравоохранения, предназначенных для обеспечения химической и радиационной безопасности населения, научно-исследовательских институтов и лабораторий, работающих в области токсикологии и радиобиологии, их кадровой и материальной поддержке.

2. Создать Национальный профиль по рациональному использованию химических веществ с целью определения приоритетных направлений для координации деятельности по обеспечению химической безопасности.

3. Разработать Федеральную целевую программу по созданию новых средств и методов обеспечения химической и радиационной безопасности населения России до 2020 г. с привлечением для ее выполнения научных коллективов страны на конкурсной основе. Рекомендовать государственным заказчикам при формировании научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, связанных с проблемами химической и радиационной безопасности, предусматривать финансирование поисковых экспериментальных исследований по соответствующим направлениям токсикологии и радиобиологии.

4. Продолжить совершенствование системы химической и радиационной безопасности населения России путем активизации научных исследований в области токсикологии, радиобиологии и смежных областях. Приоритетными считать следующие направления:

- изучение реального состояния загрязнений окружающей среды на основе учета всех факторов, в том числе и обеспечивающих безопасное обращение химических веществ и источников ионизирующих излучений;

- оценка влияния токсикантов и радиации на генные взаимодействия, механизмы генетической регуляции и генетический полиморфизм;

- исследование молекулярных механизмов и патогенеза различных форм токсического и лучевого процессов, в особенности состояний, угрожающих жизни пораженных (кома, судорожный синдром, гипоксия, лучевой костномозговой синдром и т. д.), аллобиоза (иммуносупрессия, аллергия, астения и т. д.) и процессов, обусловленных химическим или радиационным повреждением генетического аппарата клеток (канцерогенез, нарушение репродуктивных функций, терато-, мутагенез и т. д.);

- поиск объективных тестов оценки степени повреждения организма, возникающего в результате изолированного или комбинированного воздействия химических веществ и ионизирующих излучений, особенно в малых дозах и интенсивностях, с целью разработки новых средств и методов раннего выявления пораженных с доклиническими, подострыми и хроническими формами химической и лучевой патологии, а также прогнози-

рования отдаленных последствий действия токсикантов и радиации;

- совершенствование системы мониторинга здоровья лиц, перенесших лучевые и токсические воздействия;

- создание новых медикаментозных средств и методов профилактики и лечения отравлений и радиационных поражений, индуцированных действием химических веществ и облучением в широком диапазоне доз;

- развитие методологии эпидемиологических исследований по выявлению последствий действия химических веществ и ионизирующих излучений на популяцию;

- совершенствование методологии оценки риска, связанного с воздействием химических веществ и ионизирующих излучений, и разработка на ее основе научно-обоснованных управленческих решений по оптимизации окружающей среды и состояния здоровья человека.

5. Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Министерством по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий РФ и Министерством обороны РФ об утверждении новой номенклатуры и объемов резерва медицинского имущества для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, включающей современные медицинские средства профилактики и лечения острых отравлений и радиационных поражений, а также о централизованном государственном обеспечении лечебно-профилактических учреждений антидотами и радиозащитными препаратами.

6. Ходатайствовать перед Министерством образования РФ, Министерством здравоохранения и социального развития РФ о включении в программы додипломной подготовки врачей всех специальностей курсов токсикологии и радиобиологии, а также о создании в медицинских вузах кафедр токсикологии и радиационной медицины.

7. Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения и социального развития РФ о введении в Номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации в качестве основных специальностей:

- «токсикологии» — для лиц, получивших в вузе специальности «лечебное дело», «педиатрия», «медико-профилактическое дело», «медицинская биохимия»;

- «радиационной медицины» — для лиц, получивших в вузе специальности «лечебное дело», «педиатрия», «медицинская биофизика».

проф. А.Н.Гребенюк
к.м.н. А.В.Носов

Материал поступил в редакцию 11.07.08.



БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

НОВЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г. Г. Онищенко постановлением № 12 от 18.02.08 утвердил и ввел в действие с 28 апреля 2008 г. гигиенические нормативы ГН 1.2.2339-08 «Дополнение № 7 к гигиеническим нормативам «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды. ГН 1.2.1323-03».

Гигиенические нормативы зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 28.05.08, регистрационные номера 4601.

УТВЕРЖДЕНЫ

постановлением главного
государственного санитарного
врача Российской Федерации
от 18 февраля 2008 г., № 12

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ СОДЕРЖАНИЯ ПЕСТИЦИДОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ¹

Дополнение № 7 к ГН 1.2.1323-03

Гигиенические нормативы

ГН 1.2.2339-08

№№	Наименование действующего вещества	ДСД (мг/кг массы тела человека)	ПДК/ОДК в почве (мг/кг)	ПДК/ОДУ в воде водоемов (мг/дм ³)	ПДК/ОБУВ в воздухе рабочей зоны (мг/м ³)	ПДК/ОБУВ в воздухе атмосферы (мг/м ³)	МДУ в продукции (мг/кг)	Торговое название препарата
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Альфа-циперметрин						рапс (семена, масло) – 0,05	Фастак, КЭ
2	Бентазон						соя (семена, масло) – 0,1	Корсар, ВРК
3	Дикват (дибромид)						рапс (семена) – 0,5; рапс (масло) – 0,1; соя (семена, масло) – 0,1; морковь – 0,05	Реглон Супер, ВР
4	Дитианон						яблоки – 0,25; виноград – 0,2	Делан, ВГ
5	Дифлурбензурон						капуста – 1,0	Герольд®, ВСК
6	Имазамокс						горох (на зерно), соя (семена, масло) – 0,05	Пульсар, ВР

¹ В графе 2 указаны только те вещества, по которым осуществляется контроль. Если вещество (в графе 2) является одним из компонентов смесового препарата, то после его торгового названия (в графе 9) в скобках указывается порядковый номер другого компонента (в случае контроля по обоим компонентам). До косой черты указаны ПДК, после черты – ОДК (для почвы), ОДУ (для воды) или ОБУВ (для воздуха), ВДСД и ВМДУ помечены звездочкой. В графе 5 указаны ПДК/ОДУ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Карбоксин						картофель – 0,2	Витавакс 200 ФФ, ВСК
8	Квизалафоп-П-тефурил						рапс (семена, масло) – 0,02	Пантера, КЭ
9	Клоквинтосет-мексил	0,04	/0,07	0,001/(орг.)	/0,8	/0,01	зерно хлебных злаков – 0,02	Топик, КЭ
10	Клотианидин	0,08	/0,1	0,5/ (орг.+общ.)	/0,4	/0,02	картофель – 0,05*	Апачи, ВДГ
11	Крезоксим-метил						виноград, томаты, огур- цы – 0,5; яблоки – 0,2	Строби, ВДГ
12	Метазахлор						рапс (семена, масло) – 0,1	Бутизан, КС
13	Метомил	0,01	/0,1	0,1/(общ.)	/0,1	/0,001	яблоки – 0,2; виноград – 0,05	Ланнат 20 Л,РК
14	Метрибузин						кукуруза (зерно) – 0,1; соя (семена, масло) – 0,1	Лазурит, СП
15	Никосульфурон						кукуруза (зерно) – 0,2; кукуруза (масло) – 0,1;	Милагро, КС
16	Пропаквизафоп						рапс (семена, масло), капуста – 0,05	Шогун, КЭ
17	Тебуконазол						подсолнечник (семена, масло) – 0,2	Виал ТТ, ВСК
18	Тирам						картофель – нд (предел обнаружения – 0,005)	Витавакс 200 ФФ, ВСК
19	Тритосульфурон						зерно хлебных злаков – 0,01	Серто Плюс, ВДГ
20	Фамоксадон						томаты – 0,2; виноград – 0,25; подсолнечник (семена, масло) – 0,1	Танос, ВДГ
21	Хизалофоп-П-этил						рапс (семена, масло) – 0,05*	Миура, КЭ
22	Цимоксанил						томаты, виноград – 0,1; подсолнечник (семена, масло) – 0,2	Танос, ВДГ
23	Эпоксиконазол						свекла сахарная – 0,05	Рекс Дуо, КС

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2002, № 1 (ч. 1), ст. 1; 2003, № 2, ст. 167; № 27 (ч. 1), ст. 2700; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 19, ст. 1752; 2006, № 1, ст. 10; № 52 (ч. 1), ст. 5498; 2007, № 1 (ч. 1), ст. 21, ст. 29; № 27, ст. 3213; № 46, ст. 5554; № 49, ст. 6070) и постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 «Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295, 2005, № 39, ст. 3953 Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г. Г. Онищенко постановлениями № 39 и 40 от 23.06.08 утвердил и ввел в действие с 01 сентября 2008 г. гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2389-08 «Аварийные пределы воздействия (АПВ) О-изопропилового эфира метилфторфосфоновой кислоты (зарина) в воздухе рабочей зоны объектов хранения и уничтожения химического оружия» и гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2388-08 «Аварийные пределы воздействия (АПВ) О-1,2,2-триметилпропилового эфира метилфторфосфоновой кислоты (зомана) в воздухе рабочей зоны объектов хранения и уничтожения химического оружия».

Указанные гигиенические нормативы зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 09.07.08, регистрационные номера 11944 и 11939 соответственно.

АВАРИЙНЫЕ ПРЕДЕЛЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ (АПВ) О-ИЗОПРОПИЛОВОГО ЭФИРА МЕТИЛФТОРФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ЗАРИНА) И О-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПИЛОВОГО ЭФИРА МЕТИЛФТОРФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ЗОМАНА) В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ОБЪЕКТОВ ХРАНЕНИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Наименование вещества	№ CAS	Формула	Величина АПМ, мг/м ³				Преимущественное агрегатное состояние в воздухе в условиях производства	Класс опасности
			Время					
			30 мин	1 час	2 часа	4 часа		
О-изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты	107-44-8	C ₄ H ₁₀ FO ₂ P	1,3·10 ⁻¹	6,7·10 ⁻²	3,4·10 ⁻²	1,6·10 ⁻²	смесь паров и аэрозоля (п+а)	1
О-1,2,2-триметилпропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты	96-64-0	C ₇ H ₁₆ FO ₂ P	9,6·10 ⁻³	4,7·10 ⁻³	3,3·10 ⁻³	1,5·10 ⁻³	смесь паров и аэрозоля (п+а)	1

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Астахова А.В., Лепяхин В.К. **Лекарства: Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности.** – 2-е изд., испр., доп. – М.: Эксмо, 2008. – 255 с. 3100 экз.

Атлас по генетике / Под ред. Н.В.Чебышева. – М.: Русь-Олимп, 2008. – 319 с.

Большой медицинский справочник: Книга практ. врача / Под ред. А.И.Воробьева – 9-е изд., перераб., доп. – М.: ОНИКС, Мир и Образование, 2008. – 816 с. 5000 экз.

Большая медицинская энциклопедия: Более 1500 заболеваний, симптомов и синдромов / А.Г.Елисеев и др. – М.: Эксмо, 2008. – 860 с. 14000 экз.

Жолдакова З.И., Рахманин Ю.А., Синецкая О.О. **Комплексное действие веществ. Гигиеническая оценка и обоснование региональных нормативов.** – М., 2006. – 243 с.

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. **Цитокины.** – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с. 1000 экз.

Крыжановский С., Вититнова М. **Современные лекарственные средства: Новейший справочник: Более 10000 наименований.** – 3-е изд., сокращ. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2008. – 798 с. 18000 экз.

Лекарственные средства: 5000 наименований лекарственных препаратов и их форм: Свойства, применение, взаимодействие, противопоказания / Под ред. М.А.Клюева – 13-е изд., перераб., доп. – М.: Лада, 2008. – 640 с. 10000 экз.

Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. **Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях.** – М.: БИНОМ, 2008. – 200 с. 2000 экз.

Маркихова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башаин В.А., Гребенюк А.Н. **Токсичные компоненты пожаров: Серия «Токсикология для врачей»** – СПб.: «ООО Издательство ФОЛИАНТ», 2008. – 208 с. 1000 экз.

Пятницкая И.Н. **Общая и частная наркология. Руководство для врачей.** – М.: Медицина, 2008. – 638 с. 3000 экз.

Ревич Б.А., Сидоренко В.Н. **Экономические последствия воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье населения. Пособие по региональной экологической политике / Под ред. В.М.Захарова, С.Н.Бобылева.** – М.: Акрополь, ЦЭПР, 2007. – 56 с. 500 экз.

Систер В.Г., Клушин В.Н., Родионов А.И. **Переработка и обезвреживание осадков и шламов.** – М.: Дрофа, 2008. – 249 с. 1000 экз.

Справочник практического врача / Под ред. А.И.Воробьева. – 9-е изд., перераб., доп. – М.: ОНИКС, Мир и Образование, 2007. – 816 с. 5000 экз.

Файнштейн В.И. **Кислород, азот, аргон – безопасность при производстве и применении.** – М.: Интернет Инжиниринг, 2008. – 187 с.

Фишкин А.В. **Неотложная помощь.** – М.: Эксмо, 2008. – 415 с. – (Новейший мед. справочник). 3000 экз.

Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. **Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков.** – Новосибирск: Наука, 2007. – 134 с. 400 экз.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC № 54: Difluoromethane (HFC-32) CAS № 75-10-5 (Second Edition).** 2008. <http://www.ecetoc.org>

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). **Technical Document 045: Triggering and waiving criteria for the extended one-generation reproduction toxicity study.** 2008. <http://www.ecetoc.org>

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в сентябре-октябре 2008 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
1	Натрий тетрафторборат (1-) BF_4Na	13755-29-8	Натрий борфторид, натрий фторборат, натриевая соль борфтористоводородной кислоты; натрий тетрафторбора	77.99.26.008.У. <u>012252.10.05</u> АТ 001657	06.09.08
2	Галлий фосфид GaP	12063-98-8	Галлий фосфористый, галлий монофосфид; галлий фосфид	77.99.27.8.У. <u>12678.11.05</u> АТ 002349	27.09.08
3	Иттрий Y	7440-65-5	Иттрий; входит в состав лигатуры никелево-иттриевой	77.99.27.8.У. <u>8023.8.06</u> АТ 002351	01.10.08
4	Пента-1,3-диен C_5H_8	504-60-9	1-Метилбутadiен (смесь изомеров), 1,3-пентадиен; пиперилен	77.99.26.8.У. <u>2453.4.07</u> ВТ 002745	13.09.08
5	Гексакоз-1-ен $\text{C}_{26}\text{H}_{52}$	18835-33-1	Гексакозен-1	77.99.26.8.У. <u>2457.4.07</u> ВТ 002746	14.09.08
6	5-Амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$	521-31-3	5-Амино-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазин; 3-аминофтальгидразид; 3-аминофталево́й кислоты гидразид; Люминол чистый	77.99.27.8.У. <u>12915.11.05</u> ВТ 002748	13.10.08

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 82*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия регистрации
1	1-Аминогуанидиний гидрокарбонат $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$	2582-30-1	Гидразинкарбоксимидамид аддукт с карбоновой кислотой (1:1); гуанилгидразин гидрокарбонат; двууглекислый аминокуанидин; гидразинкарбоксамидамид гидрокарбонат; аминокуанидин бикарбонат технический	77.99.26.8.У. <u>4722.6.08</u> ВТ 001604	10.06.08	временно до 02.07.11
2	Полимер 1,2,3-пропантриола с гександиовой и декандиовой кислотами $[[\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3]_m[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4]_n \cdot [\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4]_x]$	29087-60-3	Продукт поликонденсации глицерина с адипиновой и себадиновой кислотами; полиэфир глицерола с адипиновой и себадиновой кислотами; полиэфир П-3	77.99.26.8.У. <u>4721.6.08</u> ВТ 003021	10.06.08	временно до 07.04.11

* 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
3	Природный газ	8006-14-2	Газы горючие природные для промышленного, коммунально-бытового назначения; поставляемые и транспортируемые по магистральным трубопроводам; газ природный топливный компримированный для двигателей внутреннего сгорания	77.99.27.8.У. 4170.5.08 ВТ 003019	22.05.08	постоянно
4	Продукт взаимодействия хлорметилбензола, 2-аминоэтанола, гексаметилентетрамина и этан-1,2-диола		Ингибитор коррозии ПКУ-Э	77.99.26.8.У. 5202.6.08 ВТ 003030	25.06.08	постоянно
5	5-Этилиденбицикло-[2.2.1]гепт-2-ен C ₉ H ₁₂	16219-75-3	5-Этилиден-2-норборнен; этилиденнорборнен	77.99.26.8.У. 4723.6.08 ВТ 002949	10.06.08	временно до 11.09.10

«Elsevier Journal»

предлагает публиковать статьи о новых достижениях

Международное издательство Эльзевир (Elsevier), базирующееся в Нидерландах, объявило что в настоящее время принимаются рукописи о достижениях во всех областях человеческой деятельности для публикации в журналах, издаваемых Elsevier. Представленные рукописи будут сортироваться и публиковаться по профилю в различных журналах Elsevier. Опубликованные работы будут обсуждаться на семинарах в научных центрах мира. Это дает авторам возможность показать свои достижения мировой общественности. Представляемые работы должны быть написаны на английском языке и описывать оригинальные исследования, не опубликованные и не переданные на рассмотрение другим журналам. О принятии к печати статьи авторы будут уведомлены в течение недели. Представленные статьи пройдут внешнее рецензирование. Статья должна содержать резюме, 5–10 ключевых слов, электронный адрес автора. Объем статьи не должен превышать 30 страниц через два интервала, включая рисунки и литературу, на бумаге форматом 8,5x11 дюймов с размером шрифта не менее 11. Авторы должны выбрать категорию своей рукописи – статья, сообщение, обзор и т. д. Статья должна быть представлена в электронной форме в программе Microsoft Word или в виде приложения в PDF и включать титульный лист с указанием фамилии автора, названия

статьи, организации, где автор работает, почтового адреса, номеров телефона и факса, адреса электронной почты.

Рукописи должны быть направлены по электронной почте по адресу:
elsevierpublishers@live.co.uk

Коротко об издательстве Эльзевир

Эльзевир издает научную, техническую и медицинскую литературу в различных форматах. Его продукция и услуги включают в себя научные журналы, книги, энциклопедии, учебники и электронные издания, написанные и рецензированные учеными международного масштаба, пользующихся самой высокой репутацией в сфере своей научной деятельности.

Каждый год Эльзевир издает:

- более 1800 научных журналов, содержащих около 250000 статей,
- более 2200 новых книг и более 17000 периодических изданий.

Издательство публикует более 8000 клинических справочников/руководств и более 500 периодических изданий, охватывающих полный спектр важнейших медицинских исследований, клинической практики и здравоохранения.

Более подробную информацию об издательстве «Эльзевир» можно получить на веб-странице <http://www.elsevier.ru/about>