



ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК Toxicological Review

6'2008

научно-практический журнал

Издается с июля 1993 г.

Выходит 1 раз в 2 месяца

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Курляндский Б.А., Виноградова А.А. Современные тенденции в международном сотрудничестве по химической безопасности в свете Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ-САИМ)	2
Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., Забродская Е.П., Смуrow А.В., Яфарова И.Х. Особенности цитокинового профиля при подостром отравлении токсичными химикатами.....	9
Домшлак М.Г., Макарова-Землянская Е.Н. Исследование генетической чувствительности ооцитов мышей WR к действию сульфата никеля	12
Головенко Н.Я., Ларионов В.Б., Овчаренко Н.В., Цапенко Ж.Н. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей	16
Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Гущина А.А., Юшков А.Г. К токсикологии хирургической губки «Ферак-рил»	20
Трахтенберг И.М., Коршун М.Н., Коршун М.М., Козлов К.П. Еще раз о статистической достоверности и биологической (токсиколого-гигиенической) значимости изменений показателей разной пластичности	24
Сидорин Г.И. О статье И.М.Трахтенберга и соавторов «Еще раз о статистической достоверности и биологической (токсиколого-гигиенической) значимости изменений показателей разной пластичности»	30
Сидоров К.К. О возможности гармонизации отечественных и зарубежных гигиенических нормативов содержания химических соединений в воздухе рабочей зоны.....	32
Юбилейные даты	
Исаак Михайлович Трахтенберг	
Шесть десятилетий научного творчества	35
Некролог	
<i>Бабаян Эмиль Арташесович (1933–2008)</i>	38
Съезды, конференции, совещания	39
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам	42
Планируемые международные мероприятия на 2009 г. ..	43
Перечень химических и биологических веществ, для которых в ноябре-декабре 2008 г. закончился срок действия государственной регистрации.....	44
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 83)	47
Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2008 г.....	49

Kurlyandskiy B.A., Vinogradova A.A. Modern trends in international cooperation in light of the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM)	2
Zabrodskiy P.F., Mandych V.G., Zabrodskaya Ye.P., Smurov A.V., Yafarova I.Kh. Features of the cytokine profile at sub-acute poisoning by toxiferous chemicals	9
Domshlak M.G., Makarova-Zemlyanskaya Ye.N. Research on genetic sensitiveness of oocytes to nickel sulfate in WR mice	12
Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Ovcharenko N.V., Tsapenko Zh.N. Toxicokinetics of acetaldehyde in the organism of white mice	16
Yushkov G.G., Benemanskiy V.V., Gushchina A.A., Yushkov A.G. About toxicology of surgical sponge «Feraeryl».....	20
Trakhtenberg I.M., Korshun M.N., Korshun M.M., Kozlov K.P. Once again on statistical certainty and biological (toxicological and hygienic) significance of shifts of indices having different plasticity	24
Sidorin G.I. About the article by I.M.Trakhtenberg et al. «Once again on statistical certainty and biological (toxicological and hygienic) significance of shifts of indices having different plasticity»	30
Sidorov K.K. About a possible harmonization of domestic and foreign hygienic norms for concentrations of harmful compounds in occupational air.....	32
Anniversaries	
Isaac Mikhaylovich Trakhtenberg	
Six decades of creative scientific work	35
Obituary	
<i>Babayan Emil Artashesovich (1933–2008)</i>	38
Congresses, conferences, meetings	39
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES	
New publications on toxicology and related disciplines.....	42
International Congress and Course Calendar in 2009	43
List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in November-December 2008.....	44
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 83)	47
List of writings published in «Toxicological Review» in 2008	49

УДК 614.878

Б.А.Курляндский, А.А.Виноградова

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МЕЖДУНАРОДНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ ПО ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В СВЕТЕ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К МЕЖДУНАРОДНОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ (СПМРХВ-SAICM)

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

Приводятся основные положения Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ.

Ключевые слова: регулирование химических веществ, уменьшение рисков воздействия химических веществ на здоровье людей и окружающую среду, международные соглашения по химическим веществам.

Разработка Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ была начата по инициативе Руководящего Совета Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП) в 2002 г. и принята главами государств на Всемирной встрече на высшем уровне по устойчивому развитию в Йоханнесбурге в 2002 г. и на Всемирном саммите в Нью-Йорке в 2005 г. Стратегический подход представляет собой добровольную политику на мировом уровне, направленную на выполнение решений, изложенных в Йоханнесбургском плане и в Итоговом документе Всемирного саммита 2005 г., согласно которым «к 2020 г. химические вещества должны производиться и использоваться таким образом, чтобы были сведены к минимуму значительные отрицательные последствия для здоровья человека и окружающей среды». Начало этих работ было заложено в целях по регулированию химических веществ, закрепленных в Повестке дня на XXI век Рио-де-Жанейровской декларации по окружающей среде и устойчивому развитию и принятых на Конференции ООН по окружающей среде и развитию в 1992 г.

К моменту принятия СПМРХВ был уже утвержден ряд международных соглашений о химических веществах и отходах, в том числе Базельская конвенция о химических веществах и отходах и их удалению (1989), Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле (1998), Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях (2001), Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (ГС), конвенции Международной организации труда (МОТ) № 170 о безопасно-

сти при использовании химических веществ на производстве и № 174 о предотвращении крупных промышленных аварий, Байская декларация по химической безопасности и Приоритеты для действий после 2000 г., принятые Межправительственным форумом по химической безопасности (МФХБ) на его третьей сессии в Сальвадоре (Бразилия) в 2000 г. Однако, как отметил исполнительный секретарь ЮНЕП Клаус Топфер, «в какой-то момент стало очевидным, что простой отказ от одной из групп химических веществ стал нецелесообразным. Необходим новый подход и новые пути регулирования химических веществ, которые в настоящий момент предлагаются в Стратегическом подходе к международному регулированию химических веществ».

Стратегический подход был утвержден на Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ-ICSM) в Дубае (ОАЭ), состоявшейся с 4 по 6 февраля 2006 г. Первая сессия МКРХМ была подготовлена и созвана ЮНЕП, Межорганизационной программой по рациональному регулированию химических веществ (МПРРХВ-ИОМС) и МФХБ. К числу организаций, входящих в состав МПРРХВ, кроме ЮНЕП, относятся Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО), Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), Организация Объединенных Наций по промышленному развитию (ЮНИДО), Учебный и научно-исследовательский институт Организации Объединенных Наций (ЮНИТАР) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Три другие организации, а именно Глобальный Фонд окружающей среды, Программа развития Организации Объединенных Наций (ПРООН) и Всемирный банк, присоединились к МПРРХВ,

войдя в состав учрежденного руководящего комитета, призванного следить за осуществлением процесса разработки Стратегического подхода. Указанный состав учредителей разработки Стратегического подхода свидетельствует о масштабе и уровне сотрудничества в области регулирования химических веществ.

В Дубайской конференции приняли участие более 1700 делегатов от 170 стран, а также представители правительственных и неправительственных международных организаций, агентств ООН.

Принятый пакет документов включает Дубайскую декларацию высокого уровня по Стратегическому подходу, Общепрограммную стратегию и Глобальный план действий.

В Дубайской декларации о регулировании химических веществ отмечены достижения в области международного сотрудничества по регулированию химических веществ. Ключевым фактором, лежащим в основе разработки Стратегического подхода, является осознание увеличивающегося разрыва между развитыми странами, с одной стороны, и развивающимися странами и странами с переходной экономикой, наименее развитыми странами и малыми островными развивающимися государствами с другой стороны, с точки зрения имеющихся у них возможностей рационального регулирования химических веществ для достижения цели, сформулированной в пункте 23 Йоханнесбургского плана выполнения решений, поскольку они не располагают для этого достаточными финансовыми и другими ресурсами. При этом отмечены проблемы, остающиеся и у развитых стран, в том числе усовершенствование мер по уменьшению рисков пагубного воздействия химических веществ на здоровье людей и окружающую среду; дублирование и отсутствие надлежащей согласованности в международном сотрудничестве, что ведет к разбазариванию имеющихся ресурсов; вопросы химической безопасности неоправданно зачастую не входят в соответствующие национальные директивные документы и в планы сотрудничества по оказанию экономической и научно-технической помощи; отсутствует надлежащая информация об огромном числе используемых химических веществ; необходимость усовершенствования мер по предотвращению вредного воздействия химических веществ на уязвимые группы населения, включая детей, беременных женщин, население детородного возраста, престарелых, работающих; незаконный международный оборот опасных веществ и продуктов; необходимость ускорить разработку более безопасных альтернатив химическим веществам, создающим риски, а также доступных устойчивых

технологий. Обеспечение химической безопасности увязывается также с улучшением общественного здравоохранения и содействием борьбе с нищетой. Стратегический подход нацелен на реализацию преимуществ химии, на устранения несоответствия возможностей устойчивого регулирования химических веществ, располагаемых в развитых странах и развивающихся странах и странах с переходной экономикой, за счет укрепления потенциала этих последних в данной области. Подчеркивается ответственность промышленности за предоставление информации по безопасному использованию химических веществ и произведенных из них продуктов. Стратегический подход должен явиться частью программ специализированных фондов и учреждений, включая программы в системе ООН.

Стратегический подход является добровольной инициативой и не имеет юридической силы и соответственно не изменяет права и обязанности участников международных соглашений, имеющих обязательную юридическую силу.

В основе Общепрограммной стратегии лежат обязательства Дубайской декларации, принятые в контексте Рио-де-Жанейровской декларации.

Участие всех соответствующих отраслей экономики и заинтересованных субъектов на местном, национальном, региональном и глобальном уровнях рассматривается как ключевой фактор достижения целей Стратегического подхода, так же как и участие общественных организаций в процессе его осуществления и принятия решений. Основными заинтересованными субъектами деятельности по осуществлению Стратегического подхода являются правительства, региональные организации экономической интеграции, межправительственные организации, неправительственные организации и отдельные лица, занимающиеся вопросами регулирования химических веществ на протяжении всего их жизненного цикла во всех заинтересованных отраслях, включая, но не ограничиваясь этим, сельское хозяйство, окружающую среду, здравоохранение, промышленность, соответствующие экономические виды деятельности, сотрудничество в области развития, труд и науку. К отдельным заинтересованным субъектам относятся потребители, лица, отвечающие за утилизацию отходов, работодатели, фермеры, производители, регламентирующие органы, научно-исследовательские учреждения, поставщики, транспортники и непосредственно работающие в этих отраслях.

Сфера охвата включает экологические, экономические, здравоохранительные, социальные, профессиональные аспекты химической безопасности. В сферу охвата входят промышленные и сельскохозяйственные химические веще-

ства на всем протяжении их жизненного цикла, включая их применение в продуктах. При этом, СПМРХВ должен опираться на действующие механизмы и процедуры и учитывать в частности военное применение химических веществ. В сферу охвата Стратегии не входят продукты, аспекты безопасности которых регулируются национальными органами в области питания и фармацевтики.

Основополагающая стратегия формулирует основные цели Стратегического подхода. Они включают: **А.** уменьшение рисков; **В.** совершенствование информации и расширение знаний об опасных свойствах веществ; **С.** управление рациональным обращением химических веществ; **Д.** создание потенциала (инфраструктуры) и техническое сотрудничество в области обеспечения химической безопасности; **Е.** устранение незаконного оборота опасных веществ. Эти цели более полно раскрыты в документе «Глобальный план действий».

Общепрограммная стратегия включает также финансовые аспекты и раздел по реализации Стратегического подхода и оценке достигнутых результатов.

Наличие финансовых ресурсов, предоставляемых специализированными фондами, программами ООН, частным сектором, промышленностью, двусторонними, многосторонними и глобальными учреждениями или донорами во многом будет определять, насколько развивающиеся страны, особенно наименее развитые и малые островные развивающиеся государства, и страны с переходной экономикой смогут продвинуться в достижении цели, поставленной на 2020 г. Стратегический подход предусматривает привлечение существующих и новых источников финансовой поддержки, в том числе включение целей Стратегического подхода в соответствующие программы, планы и/или стратегии развития на различных уровнях и разработку экономических инструментов, которые могли бы содействовать покрытию расходов, связанных с рациональным регулированием химических веществ; предусматривается также включение целей Стратегического подхода в процессы многостороннего и двустороннего сотрудничества по оказанию помощи в целях развития, более эффективное использование и привлечение существующих источников соответствующего глобального финансирования, в частности, обращение к Глобальному фонду окружающей среды и Монреальскому протоколу по веществам, разрушающим озоновый слой, а также к его Многостороннему фонду.

Реализация Стратегического подхода начинается с этапа обеспечения возможностей для

создания потенциала, необходимого для его реализации на национальном уровне в странах, где этот потенциал отсутствует или не развит. Потенциал для рационального регулирования химических веществ включает законодательство, соответствующую административную структуру, национальные доосье, планы действий, инициативы заинтересованных субъектов, выявление имеющихся недостатков, а также определение приоритетов и потребностей.

На начальном этапе предусматривается также мобилизация дополнительных финансовых ресурсов путем реализации Программы ускоренного «запуска» проектов по наращиванию национального потенциала (ПУЗ) (Quick Start Programme-QSP), учрежденной на первой сессии Международной конференции по регулированию химических веществ в 2006 г. и направленной на оказание финансовой и технической помощи развивающимся странам, наименее развитым странам, малым островным государствам и странам с экономикой переходного периода в деле создания начального потенциала для участия в Стратегическом подходе. ПУЗ действует под началом ЮНЕП, носит временный характер и рассчитана с 2006 до 2013 гг. Предварительно запланированный фонд составляет около 46 млн ам. дол. Донорами Программы являются в основном страны Евросоюза, группа стран JUSSCANZ, включая США, Японию, Швейцарию, Канаду, Норвегию, Австралию, Новую Зеландию. Донорами Программы явились также Индия, Нигерия, Словения. Программа финансируется также рядом межправительственных и международных организаций – Всемирным банком, Международным советом химических ассоциаций, Глобальным фондом окружающей среды, ОЭСР. Эти последние, помимо взносов в денежном выражении, оказывают различные услуги. В 2007 г. был утвержден бизнес-план ПБЗ, который определяет порядок и сроки мобилизации ресурсов, порядок подачи и рассмотрения заявок от заинтересованных стран, показатели выполнения намеченных мероприятий. ПУЗ подотчетна Международной конференции по регулированию химических веществ. Наибольшее число заявок на предоставление финансовой помощи по разработке отдельных аспектов инфраструктуры по обеспечению рационального регулирования химических веществ поступило от африканских стран. Для характеристики работы ПУЗ можно указать, что в четвертом раунде, закончившемся в марте 2008 г., было подано 37 заявок. В апреле 2008 г. на последующий период одобрено еще 13 на общую сумму около 4 млн ам. долл. Эти заявки поступили от 15-ти правительств и двух гражданских обществ и рас-

пространялись на 21 страну. В предыдущих раундах заявки были поданы также 8-ю странами с переходной экономикой. Результаты деятельности ПУЗ будут доложены и рассмотрены на 2-ой сессии МКРХВ в 2009 г.

Второй этап реализации Стратегического подхода состоит в выполнении конкретных мероприятий в планируемых областях деятельности. Те и другие изложены в Глобальном плане действия, являющемся практической частью Стратегического подхода; он охватывает области деятельности и связанные с ними мероприятия, которые могут быть осуществлены на добровольной основе заинтересованными субъектами для реализации обязательств и целей, закрепленных в Дубайской декларации о международном регулировании химических веществ и Общепрограммной стратегии. Этот план следует расценивать как директивный документ, подлежащий при необходимости пересмотру. Предусмотренные мероприятия подлежат осуществлению заинтересованными субъектами в основном на национальном уровне. В рамках Глобального плана указаны возможные области деятельности и связанные с ними мероприятия, предполагаемые исполнители, цели и сроки, а также показатели прогресса и аспекты осуществления. В Глобальном плане действий более широко трактуются основные цели Стратегического подхода, изложенные в Общепрограммной стратегии, а именно:

Цель А. Меры по уменьшению рисков. Речь идет о сведении их к минимуму, исходя из научно-обоснованной оценки и с учетом соответствующих затрат и выгод. Особое внимание уделяется применению превентивного подхода, оперативной оценке риска новых химических веществ в обращении, сокращению образования опасных отходов и их безопасной утилизации, разработке и внедрению безопасных альтернативных веществ и методов. Мероприятия в этой области распространяются в первую очередь на группы химических веществ, которые могут быть выделены в качестве приоритетных для проведения оценки и соответствующих исследований таких, как разработка и применение безопасных и эффективных альтернатив.

Цель В. Расширение знаний и информации. Соответствующие виды информации включают данные о воздействии химических веществ на здоровье человека и окружающую среду, присущих им свойствах, возможных видах их использования, мерах защиты от них и регулировании их использования; механизмы оповещения об опасности, в частности установленные в СГС; обеспечение объективных научных методов и информации для оценки воздействия хи-

мических веществ на людей и окружающую среду, в том числе посредством разработки и применения единых показателей; содействие применению определений и критериев, содержащихся в СГС; широкое распространение положений о сокращении рисков и других инструментов, например, Системы взаимного признания данных ОЭСР, базы данных об информации по химической безопасности, получаемой от межправительственных организаций (ИНКЭМ) в рамках Международной программы по химической безопасности (МПХБ), а также других рекомендаций, принятых различными организациями, такими как МПРХВ; распространение знаний и информации относительно текущих и планируемых финансовых и иных последствий использования химических веществ для устойчивого развития, данных о нерациональном регулировании соответствующих химических веществ на глобальной уровне. К категории мер, относящихся к информации и расширению знаний, относятся также согласование оценок рисков, более активный мониторинг воздействия химических веществ на здоровье людей и окружающую среду, повсеместное применение СГС, опубликование национальных регистров выбросов и переноса загрязнителей. Стратегический подход предусматривает ответственность промышленности за предоставление информации о воздействии химических веществ и обеспечение открытого доступа к имеющейся информации при соблюдении конфиденциальности коммерческой информации и знаний. При этом информация, касающаяся здоровья и безопасности людей и окружающей среды, не рассматривается как конфиденциальная.

Цель С. Управление (руководство, законодательная и нормативная база, укрепление общей инфраструктуры в области химической безопасности, включая научные исследования). Основная роль в осуществлении Стратегического подхода возлагается на правительства, соответствующие международные организации, неправительственные организации и частный сектор. Главная задача состоит в разработке механизмов межотраслевого и всеобъемлющего характера на международном и национальном уровнях. Сюда относятся: обеспечение выполнения и принятие национальных законов и подзаконных актов, касающихся регулирования химических веществ, в том числе тех, которые обеспечивают выполнение международных соглашений; укрепление сотрудничества в области рационального регулирования химических веществ между правительствами, частным сектором и гражданским обществом на национальном, региональном и глобальном уровнях; содействие рационально-

му регулированию химических веществ в каждой соответствующей отрасли и осуществление межотраслевых программ по рациональному регулированию химических веществ; применение соответствующих кодексов поведения, включая те, которые касаются корпоративной природоохранной и социальной ответственности; предупреждение незаконного международного оборота химических веществ и обеспечение согласованности между стратегиями в области торговли и защитой окружающей среды. К сфере руководства относятся вопросы создания систем обеспечения готовности к чрезвычайным ситуациям, вызванным химическими авариями и реагирования на них, определение ответственности и компенсация за нанесенный ущерб в результате производства и применения химических веществ.

Цель D. Создание потенциала и техническое сотрудничество. Основными задачами Стратегического подхода в этом отношении являются устойчивое наращивание национального потенциала рационального регулирования химических веществ в развивающихся странах и странах с экономикой переходного периода и устранение увеличивающегося разрыва между развитыми странами, с одной стороны, и развивающимися странами и странами с экономикой переходного периода, с другой стороны; оказание помощи развитыми странами в создании такого потенциала; содействие повышению осведомленности доноров об использовании выделяемых ими средств; повышение осведомленности многосторонних организаций и других соответствующих субъектов деятельности относительно актуальности обеспечения химической безопасности для сокращения масштабов нищеты и достижения цели устойчивого развития. Большое внимание уделяется подготовке квалифицированных кадров для обеспечения реализации Стратегического подхода.

Цель E. Незаконный международный оборот. Целями Стратегического подхода, касающимися незаконного международного оборота, являются: предотвращение незаконного международного оборота токсичных, опасных, запрещенных или строго ограниченных химических веществ, включая продукты, содержащие такие вещества, смеси, соединения и отходы; оказание содействия обмену информацией и укрепление потенциала развивающихся стран и стран с переходной экономикой на национальном и региональном уровнях в области предотвращения незаконного международного оборота и борьбы с ним.

Области деятельности, обеспечивающие достижение основных пяти целей Стратегического подхода, общим числом 36, изложены в таблице А Глобального плана действий. К ним от-

носятся: анализ национальных режимов регулирования химических веществ на предмет выявления пробелов и определения порядка очередности необходимых мер; охрана здоровья людей; безопасность и гигиена труда; дети и химическая безопасность; внедрение СГС; экологически чистое производство; рациональная сельскохозяйственная практика; восстановление загрязненных участков и определение охраняемых районов; свинец в топливе; стойкие, способные к бионакоплению и токсичные вещества (СБТ); весьма стойкие и способные к бионакоплению в очень больших количествах химические вещества; вещества, обладающие канцерогенными или мутагенными свойствами, или вещества, оказывающие вредное воздействие, в частности на репродуктивную, эндокринную, иммунную и нервную системы; стойкие органические загрязнители (СОЗ); ртуть и другие химические вещества, являющиеся предметом обеспокоенности в глобальном масштабе; химические вещества, производимые или используемые в больших количествах; те вещества, виды применения которых предполагают их широкое использование в условиях дисперсии; а также другие химические вещества, рассматриваемые как опасные на национальном уровне; оценка и регулирование рисков и информация о них; рациональное обращение с отходами и минимизация их образования: разработка превентивных и ответных мер по ослаблению последствий для окружающей среды и здоровья человека, вызванных чрезвычайными ситуациями, связанными с химическими веществами; исследования и мониторинг; сбор данных об опасных свойствах и обеспечение их доступности; содействие участию промышленности и ее ответственному подходу; работа с информацией и ее распространение; жизненный цикл веществ; регистры выбросов и переноса загрязнителей (РВПЗ) – создание национальных и международных регистров; просвещение (осведомленность общественности) и подготовка кадров; участие заинтересованных субъектов; гибкое осуществление комплексных национальных программ рационального регулирования химических веществ на национальном уровне; международные соглашения; социальные и экономические соображения; ответственность и компенсация; правовые, директивные и организационные аспекты; оценка достигнутых результатов; предотвращение незаконного оборота токсичных и опасных грузов; торговля и окружающая среда; создание потенциала в поддержку национальных мер по регулированию химических веществ; участие гражданского общества и неправительственных организаций, отстаивающих общественные интересы.

Мероприятия, рекомендуемые для каждой области деятельности, направлены на общее улучшение практики регулирования химических веществ. Поскольку Стратегический подход в значительной степени ориентирован на развивающиеся страны, то предусматриваемые мероприятия в большой степени касаются более рациональных методов ведения сельского хозяйства, включая применение нехимических альтернатив. К мерам, связанным с повышением социальной и экологической ответственности корпораций за безопасность производства и использования их продукции, относятся дальнейшее развитие и осуществление добровольных инициатив, таких как реализуемая промышленностью программа «Ответственный подход» и разработанный ФАО Международный кодекс поведения в области сбыта и использования.

В таблице А Глобального плана действий для каждой области деятельности приведены номера связанных с ними возможных мероприятий (их общее число около 300). В таблице В перечислены эти конкретные мероприятия, направленные на реализацию задач Стратегического подхода и увязанные с перечисленными выше областями деятельности, с указанием предполагаемых исполнителей, целей и сроков, показателей достигнутых результатов.

В качестве примера можно привести цель А по разработке мер по уменьшению рисков. Она охватывает 18 из перечисленных областей деятельности, такие как анализ национальных регламентов и нормативных документов по рациональному регулированию химических веществ, охрану здоровья населения, безопасность и гигиену труда, внедрение СГС, программу по пестицидам, создание экологически чистого производства, проблемы ртути и свинца в топливе, разработка мер и систем по предотвращению крупных химических аварий, ратификация и внедрение международных конвенций и др. и включает 78 мероприятий, в том числе, такие как разработка новых согласованных методов оценки риска, методов и критериев определения последствий воздействия химических веществ на здоровье людей, разработка механизмов передачи и распространения информации по уменьшению неопределенности при оценке риска, разработка директивных документов по вопросам безопасности труда, повышение ответственности работодателей, поставщиков химических веществ и правительств в деле внедрения СГС. Одни и те же мероприятия могут повторяться в различных областях деятельности. Основными исполнителями являются национальные правительства, промышленность, международные организации, неправительственные организации, профсоюзы. Показа-

тели прогресса определяются результатами реализации рекомендуемых мероприятий.

Глобальный план действий является руководством для всех заинтересованных субъектов на глобальном, региональном, национальном и местном уровнях. Внимание обращается на то, что приоритеты и соответствующие сроки могут быть различными для разных стран в зависимости, например, от располагаемого потенциала для регулирования химических веществ и от возможности осуществления того или иного мероприятия в данной стране. Принимаемые на национальном уровне программы должны учитывать национальные условия и приоритеты.

Для применения комплексного подхода к регулированию химических веществ и для облегчения взаимодействия на национальном и международном уровнях каждое правительство должно назначить свой национальный координационный центр по Стратегическому подходу.

Большое значение придается проведению работ по Стратегическому подходу на региональном уровне, которые сыграли важную роль в его разработке. С 2006 г. число проведенных региональных совещаний и запланированных до 2009 г. составляет 12. Эти совещания состоялись до конца 2008 г. в Африканском регионе, регионе Центральной и Восточной Европы, Азиатско-Тихоокеанском регионе, регионе латиноамериканских стран и Карибского моря, в регионе западноевропейских стран, входящих в группу JUSSCANZ. Совещание этого последнего региона явилось наиболее значительным по составу участников и кругу обсуждавшихся вопросов. Оно было совмещено с заседанием стран-доноров и было проведено в штаб-квартире ОЭСР в Париже в феврале 2008 г. Группа арабских стран обсудила проблемы Стратегического подхода в Каире. Интенсивность международного сотрудничества по Стратегическому подходу указывает на придаваемое значение проблеме регулирования химических веществ. К этому следует добавить, что Стратегический подход был признан и принят 6-ю ведущими межправительственными организациями.

Согласно Общепрограммной стратегии одной из основных задач 2-ой Международной конференции по регулированию химических веществ в мае 2009 г. явится определение формы получения и оценки показателей о достигнутых результатах применения Стратегического подхода в целях дальнейшего планирования, определения программы работ и их приоритизации в охватываемых областях. В период после 1-го совещания МКРХВ эти показатели разрабатываются Международным руководящим комитетом проекта при финансовой поддержке Канады. На

сессии МКРХВ в 2009 г. предполагается утвердить руководство по представлению отчетности о достигнутом прогрессе. Показатели достигнутых результатов будут представляться в форме вопросника. Будут разработаны наборы показателей для различных групп участников, включая правительственные организации, неправительственные и общественные организации, промышленность и межправительственные организации. Поскольку окончательный вопросник по реализации задач Стратегического подхода будет принят только на сессии МКРХВ в 2009 г., секретариат предложил временный вопросник, использованный для отчетности на региональных совещаниях Стратегического подхода. Этот вопросник включает следующие разделы: 1. Координация работ на национальном уровне (наличие национального центра, охваченные отрасли экономики и промышленности, представленные в этом центре; наличие координационного соглашения между ними). 2. Наличие национального плана по реализации задач Стратегического подхода. 3. Оценка прогресса (информация о том, реализация каких задач была предпринята, включая снижение риска, развитие инфраструктуры в области химической безопасности и техническое сотрудничество, организацию и управление работами в области химической безопасности, научные знания и обеспечение информацией, нелегальный оборот химических веществ).

Второе заседание МКРХВ в 2009 г. состоится непосредственно после Конференции сторон Стокгольмской конвенции и перед 62-ой ассамблеей ВОЗ. Его подготовка возложена на Рабочую группу по юридическим и техническим вопросам с открытым членством, созданной по предложению группы JUSSCANNZ при поддержке стран Центральной и Восточной Европы. Она должна сформулировать предложения по процедурным вопросам, оценке прогресса в реализации Стратегического подхода, финансовым вопросам, сотрудничеству с Межправительственным форумом по химической безопасности.

Стратегический подход к международному регулированию химических веществ окажет значительное воздействие на международное сотрудничество в области химической безопас-

ности. По мнению американской стороны его область распространения сравнима с Киотским протоколом. Если этот последний стремится взять под контроль использование энергии во всем мире, то Стратегический подход стремится регулировать «все неживые физические объекты». С внедрением Стратегического подхода повысится обязательство государств ратифицировать международные конвенции. По мнению американской стороны прослеживается определенная связь между новым европейским регламентом по регистрации, оценке и авторизации химических веществ (РИЧ) и Стратегическим подходом. Обе системы имеют одну и ту же генеральную цель – минимизировать влияние химических веществ на здоровье людей и окружающую среду, предусматривают расширение информации о химических веществах, повышение ответственности и финансового бремени промышленности в обеспечении химической безопасности. По мнению американской стороны обе системы несут в себе элементы централизованной плановой экономики, которой не удалось решить многие экономические проблемы, проще разрешаемые в системе рыночной экономики. С точки зрения США затраты на рациональное регулирование химических веществ в развивающихся странах окажутся для них тяжелым бременем, а проблема регулирования химических веществ сможет быть решена в этих странах по мере роста их экономического благосостояния. Хотя некоторые доводы американской стороны представляются оправданными, тем не менее Стратегический подход отражает возросшую необходимость совместного решения вопросов безопасности производства и использования химических веществ в мире и сохранения окружающей среды и окажет влияние на политику в этой области как на национальном уровне, так и в международном сотрудничестве.

Более подробно ознакомиться с содержанием Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ можно в Интернете на сайте <http://www.chem.unep.ch/saicm>

Материал поступил в редакцию 05.06.08.

В.А. Kurlyandskiy, А.А. Vinogradova

MODERN TRENDS IN INTERNATIONAL COOPERATION IN LIGHT OF THE STRATEGIC APPROACH TO INTERNATIONAL CHEMICALS MANAGEMENT (SAICM)

Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Rospotrebnadzor, Moscow

Main provisions of the Strategic Approach to International Chemicals Management are set forth.

УДК 615.91.092

П.Ф.Забродский, В.Г.Мандыч, Е.П.Забродская, А.В.Смуров, И.Х.Яфарова
ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПОДОСТРОМ
ОТРАВЛЕНИИ ТОКСИЧНЫМИ ХИМИКАТАМИ

Саратовский военный институт биологической и химической безопасности

В экспериментах на неинбредных белых крысах установлено, что подострая интоксикация токсичными химикатами (российским VX, ипритом и люизитом) вызывает характерные для каждого токсиканта изменения цитокинового профиля. Отравление R-VX вызывает большее поражение Th1-клеток по сравнению с Th2-лимфоцитами. Везиканты обуславливают редукцию функции Th1- и Th2-лимфоцитов в равной степени.

Ключевые слова: токсичные химикаты, иммунотоксичность, Th1-, Th2-лимфоциты, цитокины.

Введение. Известно, что в реализации иммунного ответа принимают участие антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки, мононуклеарные фагоциты, клетки кожи Лангерганса, В-клетки), Т-лимфоциты-хелперы и В-лимфоциты, которые продуцируют иммуноглобулины различных классов [4]. Токсиканты в зависимости от их физико-химических свойств, особенностей токсикокинетики и токсикодинамики поражают иммуноциты, участвующие в формировании иммунного ответа, в разной степени. От характера поражения Т- или В-звена иммунитета (или преимущественно антигенпредставляющих клеток) зависят особенности постинтоксикационного иммунодефицитного состояния, и, следовательно, способы коррекции нарушений иммунного статуса [1]. Известно, что Т-лимфоциты хелперы неоднородны и состоят из лимфоцитов Th1-, Th2-, Th3-типа.

Th1-клетки продуцируют цитокины организаторы лимфоцитарного иммунного ответа γ -интерферон (ИФН- γ) и ИЛ-3, участвуя в реализации клеточного иммунного ответа [4], кроме того, они обеспечивают синтез В-лимфоцитами IgM и IgG2a [9]. Th2-лимфоциты синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, которые способствуют формированию гуморальных иммунных реакций. При этом В-лимфоцитами продуцируют иммуноглобулины основных классов и подклассов (IgG1-4, IgA1, IgA2 IgE и IgD) [4].

В формировании аллергических и анафилактических реакций (варианты «неадекватного» иммунного ответа, называемые «гиперчувствительностью», ведущей к серьезным повреждениям тканей организма) также участвуют лимфоциты Th1- и Th2-типа. Контактные (кожные) аллергические реакции связаны с функцией Th1-лимфоцитов, а респираторные аллергические реакции – с активностью Th2-лимфоцитов [1, 4].

Лимфоциты Th3-типа и регуляторные Т-клетки играют модулирующую роль при реализации иммунных реакций. Снижение функции лимфоцитов Th1-, Th2-типа вызывает редукцию преимущественно соответственно клеточных или гуморальных реакций, кроме того, от соотношения этих субпопуляций лимфоцитов (их функции) может зависеть вероятность формирования контактной или респираторной гиперчувствительности. Так, с активностью Th2-лимфоцитов связан синтез IgE, который обеспечивают проявление респираторных аллергических реакций [4, 9].

Цитокиновый профиль при отравлениях токсичными химикатами (ТХ) зависит от особенностей их токсикокинетики и токсикодинамики. ТХ могут различаться по особенностям воздействия на функцию Th1-, Th2-лимфоцитов. От соотношения активности лимфоцитов Th1-, Th2-типа (парадигма двух видов хелперов – Th1/Th2 [13]) может зависеть вероятность возникновения соответственно вирусных или микробных инфекций [5], также формирование кожной или респираторной гиперчувствительности [8, 11]. Так, с активностью Th2-лимфоцитов связан синтез IgE, которые обеспечивают проявление респираторных аллергических реакций [14].

Зная особенности цитокинового профиля, соотношение активностей Th1/Th2 лимфоцитов при поражении ТХ, можно не только прогнозировать риск развития поражения клеточного или гуморального звена иммунитета, приводящее к различным инфекционным осложнениям и заболеваниям, а также к реакциям гиперчувствительности, в частности к аллергии, но и осуществлять выбор адекватных характеру нарушения иммунного статуса иммуномодуляторов [1-3].

Целью исследования являлась оценка иммунных реакций и цитокинового профиля (содер-

жание в крови ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10), отражающего функцию Th1-, Th2-лимфоцитов при остром отравлении различными ТХ.

Материал и методы исследования. Опыты проводили на неинбредных белых крысах обоего пола массой 180–240 г. Антихолинэстеразный токсикант (российский VX – R-VX) вводили подкожно в водном растворе, сернистый иприт (СИ) и люизит – подкожно в растворе диметилсульфоксида. ТХ применяли в дозе 1/4 DL₅₀ в течение 4-х сут и 1/13 DL₅₀ в течение 13-ти сут для оценки соответственно функции Th1- и Th2-лимфоцитов. (DL₅₀ R-VX, СИ, люизита составляли соответственно 0,018±0,004, 5,5±0,3 и 2,8±0,3 мг/кг). Концентрацию цитокина ИФН- γ исследовали в плазме крови крыс на 5-е сут после первой инъекции ТХ, а цитокины ИЛ-4, ИЛ-6 ИЛ-10 – на 14-е сут после введения ТХ методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits) фирмы BioSource Int. Сроки определения цитокинов в крови соответствовали особенностям иммуногенеза при иммунизации эритроцитами барана (ЭБ). Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммунотоксикологии и иммунологии [1, 4]. Гуморальную иммунную реакцию к тимусзависимому антигену (ЭБ), характеризующую способность Th1-лимфоцитов участвовать в продукции В-лимфоцитами (плазматическими клетками) IgM, определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке, функцию Th1-лимфоцитов – по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в %. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы на 4-е сут. Реакцию ГЗТ оценивали через 24 ч. Реакции, характеризующие функцию Th1-клеток, оценивали на 5-е сут. Функцию Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующих IgG к ЭБ, в селезенке на пике продукции данного иммуноглобулина (14 сут) методом непрямого локального гемолиза в геле [4]. Крыс иммунизировали

внутривенно ЭБ в дозе $2 \cdot 10^8$ клеток одновременно с первым введением токсиканта. Таким образом, при оценке всех иммунных реакций животные получали эквивалентную дозу ТХ (1,0 DL₅₀). Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При исследовании концентрации цитокинов в плазме крови крыс (табл. 1) установлено уменьшение содержания ИФН- γ на 5-е сут и ИЛ-4 на 14-е сут после отравления R-VX соответственно в 2,29 и 1,67 раза ($p < 0,05$), сернистым ипритом – в 3,13 и 3,00 раза ($p < 0,05$), а люизитом – в 2,69 и 2,72 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Максимальный редуцирующий эффект ТХ в отношении синтеза ИФН- γ и ИЛ-4 выявлен у сернистого иприта, минимальный – у R-VX. Очевидно, что снижение соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 по сравнению с контролем свидетельствует о большей супрессии активности лимфоцитов Th1-типа по сравнению с функцией Th2-клеток (R-VX). При этом соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 несущественно отличающееся от контрольного значения свидетельствует об одинаковой степени поражения Th1- и Th2-лимфоцитов ТХ (СИ, люизит).

Наибольшее супрессирующее действие в отношении синтеза ИЛ-6 и ИЛ-10 выявлено у R-VX, наименьшее – у сернистого иприта.

ИЛ-6 (провоспалительный цитокин) [6] активирует В-клетки, продуцируется Th2-лимфоцитами (и Th0-типа), макрофагами и лимфоидными дендритными клетками покровных тканей в очаге внедрения патогена [9]. Вероятно, именно поэтому СИ, вводившийся подкожно, вызывает меньшее снижение концентрации этого цитокина, чем другие ТХ вследствие поражения тканей и, возможно, индукции реакции гиперчувствительности к СИ.

Концентрация ИЛ-10 изменялась при действии ТХ также, как и ИЛ-6. Люизит вызывал максимальное снижение содержания ИЛ-10 в крови. Этот эффект характерен для тяжелых металлов [7], динитрохлорбензола, формальдеги-

Таблица 1

Влияние подострой интоксикации химикатами на содержание цитокинов в плазме крови крыс, пг/мл ($M \pm m$, n = 6)

Вещество	ИФН- γ	ИЛ-4	ИФН- γ /ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
Контроль	985±81	144±20	6,8	45±6	305±39
R-VX	430±60*	86±12*	5,0	18±4*	146±22*
СИ	315±43*	48±7*	6,6	26±5*	195±19*
Люизит	366±40*	53±9*	6,9	24±4*	182±20*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

**Влияние подострой интоксикации химикатами
на функцию Th1- и Th2- лимфоцитов у крыс (M±m, n = 7–15)**

Вещество	Функция Th1-лимфоцитов		Функция Th2-лимфоцитов
	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	ГЗТ, %	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³
Контроль	47,7±4,2	41,5±3,4	56,1±5,5
R-VX	19,0±2,2*	20,8±2,3*	40,2±3,9*
СИ	12,1±1,6*	9,8±1,9*	14,4±2,3*
Люизит	14,8±1,8*	13,1±2,1*	23,5±3,5*

да и других токсикантов [15]. Кроме того, выявленная концентрация ИЛ-10 относительно более высокая при действии везикулянтов, чем при отравлении R-VX, вследствие противовоспалительного эффекта ИЛ-10 (иммуносупрессивного действия) [12], который проявляется при многократном введении СИ и люизита. Это действие можно рассматривать как реакцию на воспаление в месте введения везикулянтов.

Нами установлено, что соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 при отравлении R-VX, СИ, и люизитом составляло соответственно 5,0, 6,6 и 6,9 (контрольный показатель – 6,8). Это свидетельствует о поражении Th1- и Th2-клеток везикулянтами в равной степени и большем редуцирующем эффекте R-VX в отношении Th1-лимфоцитов.

При воздействии ТХ (табл. 2) отмечалось уменьшение гуморального иммунного ответа через 4 сут к Т-зависимому антигену (по числу АОК в селезенке), характеризующему синтез IgM В-клетками и функцию Th1-лимфоцитов, по сравнению с контрольным уровнем под влиянием R-VX, СИ и люизита соответственно в 2,51, 3,94 и 3,22 раза ($p < 0,05$), а через 13 сут после иммунизации (пик иммунного ответа, оцениваемый по IgG) отмечалось уменьшение продукции IgG (по числу АОК в селезенке) соответственно в 1,39, 3,89 и 2,39 раза ($p < 0,05$), свидетельствующее о редукации функции Th2-лимфоцитов. При подостром отравлении R-VX, СИ и люизитом на 5-е сут отмечалась существенная супрессия реакции ГЗТ (функция Th1-клеток) соответственно в 1,99, 4,23 и 3,17 раза ($p < 0,05$).

Характеризующие иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1-лимфоцитов, параметры при действии R-VX, СИ и люизита в среднем снижались соответственно в 2,25, 4,08 и 3,20 раза. Установлено уменьшение иммунного ответа, который обеспечивается функцией Th2-лимфоцитов (и В-клеток), при отравлении R-VX, СИ и люизитом, соответствующее редукации числа АОК, синтезирующих IgG. Очевидно, под влиянием R-VX в большей степени поража-

ется функция Th1-лимфоцитов, при действии везикулянтов – функция Th1- и Th2-лимфоцитов нарушается в равной степени.

Редукция активности Th1-клеток R-VX может быть обусловлена существенным увеличением в крови концентрации кортикостерона [1, 3], к которому в большей степени чувствительны лимфоциты Th1-типа по сравнению с Th2-лимфоцитами [4], большим содержанием эстераз на наружной мембране и в цитозоле Th1-клеток. Поражение СИ Th1- и Th2- лимфоцитов связано с алкилирующим действием в отношении ДНК этих клеток СИ [10], инициацией пероксидации липидов иммуноцитов [1, 3], а иммунотоксический эффект люизита обусловлен ингибированием моно- и дитиоловых ферментов (в частности, дегидролипоевой кислоты пируватоксидазной системы) иммуноцитов [3] как Th1-, так и Th2-клеток.

Выводы. 1. Подострое действие токсичных химикатов (R-VX, сернистого иприта и люизита) существенно снижает концентрацию в крови цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), при этом соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 при отравлении R-VX по сравнению с контролем снижается, а при действии везикулянтов не изменяется.

2. Максимальное редуцирующее действие в отношении синтеза ИЛ-6 и ИЛ-10 выявлено у R-VX, минимальное – у сернистого иприта.

3. Подострая интоксикация R-VX вызывает большее поражение Th1-клеток по сравнению с Th2-лимфоцитами. Везикулянты обуславливают редукацию функции Th1- и Th2-лимфоцитов в равной степени.

Список литературы

1. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Мальцева Г.М. и др. Иммунотропные свойства холинэргических веществ / Под ред. П.Ф.Забродского. – Саратов: Издательство «Научная книга», 2005. – 251 с.
2. Нестерова И.В. // Аллергология и иммунология, 2005. – Т. 6. – № 2. – С. 139-140.
3. Общая токсикология / Под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
4. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 582 с.

5. *Asquith B., Zhang Y., Mosley A.J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2007. — V. 104. — № 19. — P. 8035-8040.*

6. *Becker R.L., Nysten E.S., White J.C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004. — V. 89. — № 4. — P. 1512-1525.*

7. *Chen J.Y., Yu W., Liu W.W. et al. // Zhonghua Lao Doyg Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2007. — P. 279-281.*

8. *Corsini E., Kimber I. // Toxicol. Lett., 2007. — V. 168. — № 3. — P. 255-299.*

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

10. *Hefaxi M., Maleki M.L., Mahmoudi M. et al. // Int. J. Dermatol., 2006. — V. 45. — № 9. — P. 1025-1031.*

11. *Hsu H.Y., Lin B.F., Lin J.Y. et al. // J. Agric. Food. Chem., 2003. — V. 51. — № 13. — P. 3763-3769.*

12. *Kim H.S., Eom J.H., Cho H.Y. et al. // J. Toxicol. Environ. Health, 2007. — V. 70. — № 15-16. — P. 1278-1287.*

13. *Romagnani S. // Immunol. Today, 1997. — V. 18. — № 6. — P. 263-266.*

14. *Strid J., Hourihane J., Kimber I. et al. // Eur. J. Immunol., 2004. — V. 34. — № 8. — P. 2100-2109.*

Материал поступил в редакцию 21.02.08.

P.F.Zabrodskiy, V.G.Mandykh, Ye.P.Zabrodskaya, A.V.Smurov, I.Kh.Yafarova

FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE AT SUB-ACUTE POISONING BY TOXIFEROUS CHEMICALS

Saratov Military Institute of Chemical and Biological Safety

It was established in experiments on non-inbred rats that sub-acute poisoning by toxic agents (Russian VX, sulfur mustard and lewisite) induces changes distinctive for each toxic agent in the cytokine profile. Intoxication by R-VX causes a greater lesion of Th-1 cells as compared to Th-2 lymphocytes. Vesicants bring forth reduction of Th1- and Th2-lymphocytes functions in an equal way.

УДК 612.222.014.46:546.74

М.Г.Домшлак, Е.Н.Макарова-Землянская

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ООЦИТОВ МЫШЕЙ WR К ДЕЙСТВИЮ СУЛЬФАТА НИКЕЛЯ

ГУ Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН, Москва

Однократное введение сульфата никеля в интервале доз 0,5–5,0 мг/кг ($\approx 1/20 - 1/2 \text{ Lim}_{ac}$) самкам мышей WR не индуцировало увеличения частоты доминантных летальных мутаций ни по одному из изучаемых показателей (гибели эмбрионов до имплантации, постимплантационной и общей) в ооцитах на разных стадиях созревания.

Ключевые слова: генетическая чувствительность, сульфат никеля, антральный ооцит, доминантные летальные мутации.

Введение. Генотоксический эффект никеля и его соединений установлен на молекулярном [18, 20, 23] и клеточном уровнях [7, 8, 27]. В то же время, практически отсутствуют данные о влиянии этих веществ на половые клетки. В частности, установлено, что однократное действие растворимых солей никеля (хлорида и нитрата) не вызывает увеличения частоты доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в половых клетках мышей [12, 19], тогда как однократное введение сульфата никеля увеличивает как частоту ДЛМ в половых клетках на разных стадиях сперматоге-

неза, так и фрагментацию ДНК на стадии поздних сперматоцитов (0,5 мг/кг) [2, 3].

В доступной литературе не найдены экспериментальные данные относительно действия никеля и его соединений на ооциты лабораторных животных. В то же время, установлено влияние никеля и его соединений на репродуктивность женщин. Так, результаты эпидемиологического исследования работниц электролизных цехов гидрометаллургического производства, воздушная среда которых загрязнена никельсодержащим аэрозолем, показали увеличение частоты

ты спонтанных аборт в зависимости от уровня суммарной нагрузки никелем на производстве [6].

Необходимо отметить, что объём проведенных экспериментальных исследований по влиянию химических и физических факторов на ооциты лабораторных животных невелик. В основном, генетический эффект агентов изучен на клеточном уровне с использованием таких методов, как ДЛМ, рецессивные мутации в определенных локусах, цитогенетический анализ хромосом.

Анализ приведенных в литературе работ по влиянию химических и физических факторов на ооциты мышей, крыс, морских свинок, обезьян и др. показывает различную генетическую чувствительность ооцитов к действию агентов. Действие алкилирующих соединений на мышей до овуляции вызывает наиболее выраженный эффект. Так, однократное введение цитостатика – циклофосаида (Ц) в дозе 75 мг/кг индуцирует наиболее высокую частоту аборт (до 56%) на этой стадии по сравнению с уровнем (19–31%) на ранних стадиях созревания ооцитов. В то же время, значительное увеличение частоты уродств у плодов (до 33%) выявлено при действии Ц на ранние стадии созревания ооцитов [22]. Воздействие блеомицина (Б) и хлорамбуцила (ХБ) индуцирует выраженный мутагенный эффект: увеличение частоты локусных мутаций и ДЛМ только в зрелых ооцитах первого порядка. Кроме того, действие ХБ и Б вызывает значительное нарушение ДНК зрелых ооцитов (35%) [26]. Как видно из приведенных данных, проявление генетической чувствительности в половых клетках на разных стадиях оогенеза зависит от типа индуцированных мутаций. Рентгеновское облучение в дозах 100–400 рад увеличивало частоту ДЛМ в зрелых ооцитах и ооцитах первого порядка у морских свинок и золотистого хомячка. Заключено, что зрелые ооциты чувствительнее к облучению, чем ооциты на более ранних стадиях развития [11].

Внутривенное введение ^{239}Pu в дозе 10 мкСi/кг массы тела самкам мышей первого поколения ($\text{C3H}\times 101\text{F}_1$) не индуцировало увеличения частоты ДЛМ в ооцитах на всех стадиях оогенеза. При воздействии в дозе 20 мкСi/кг массы тела самкам мышей ($\text{C3H}\times 101\text{F}_1$) через 3, 6 и 12 нд вызывало увеличение частоты ДЛМ (гибель эмбрионов до имплантации и незначительное до 12% постимплантационной гибели только через 12 нд после введения). В этот период выявлено значительное снижение фертильности самок и числа жёлтых тел по сравнению с этими показателями в контроле. Это доказывает, что действие изотопа вызывает гибель ооцитов. Результаты

гистологического и автордиографического исследований показали, что действие ^{239}P индуцирует выраженное снижение массы яичников и увеличивает количество повреждённых фолликулов (токсический эффект). Авторы заключили, что гибель эмбрионов до имплантации может происходить вследствие морфологических нарушений ооцитов. Следовательно, только такой показатель, как «постимплантационная гибель эмбрионов» отражает истинно генетический механизм возникновения ДЛМ. Таким образом, действие ^{239}P на ооциты вызывает слабо выраженный генетический эффект [28].

Рентгеновское, γ -излучение, нейтроны вызывают увеличение частоты ДЛМ и хромосомных аберраций (ХА) в зрелых ооцитах мышей. При хроническом воздействии изотопов, в частности трития, происходит их инкорпорирование в ДНК ооцитов мышей, вследствие чего изотоп вызывает генетический эффект. Выявлено, что тритий – $^3\text{H-Td}$ в 100 раз менее эффективен по сравнению с тритием – ^3HON при воздействии на зрелые ооциты [29].

Хроническое введение трипафлавина (Т) в дозе 50×2 мг/кг/дн самкам мышей C3H увеличивало частоту ДЛМ (гибель эмбрионов до имплантации и число погибших имплантаций на самку). При введении Т в дозе 50×2 мг/кг/дн самкам мышей NMRI возрастала частота ХА: анеуплоидия, гены, сателлитные ассоциации, поломки, делеции и др. в ооцитах на стадии метафазы II во все сроки исследования. Следовательно, при поступлении Т в организм мышей двух линий в ооцитах увеличивается частота ДЛМ и ХА как при однократном, так и хроническом воздействиях [9].

Таким образом, действие физических и химических факторов меняет генетическую чувствительность ооцитов на разных стадиях оогенеза в зависимости от структуры – активности соединения [29], тропности вещества, величины дозы [28], вида лабораторных животных [11] и типа индуцированных мутаций. Кроме того, мейотические ооциты чувствительны к неблагоприятным воздействиям эндогенных и экзогенных факторов, нарушающих последовательность биохимических реакций во время созревания ооцитов [21].

Подобная закономерность установлена и на разных стадиях сперматогенеза [15, 16].

Исходя из сказанного, цель представленной работы – определение генетической чувствительности ооцитов мышей WR к действию сульфата никеля.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на однолокусной линии мышей WR. В качестве показателя использовали метод

Частота ДЛМ в ооцитах мышей WR, индуцированная однократным введением сульфата никеля

Доза, мг/кг	0,5	1,0	5,0	Контроль	
Самки	45	45	45	45	
Беременные самки	32	28	25	30	
Самцы	15	15	15	15	
Фертильность, %	71	642	55	67	
Жёлтые тела	286	258	241	263	
Места имплантации	263	224	216	225	
Живые эмбрионы	245	211	199	209	
Погибшие эмбрионы	18	13	17	16	
Гибель эмбрионов, % M±m	до имплантации	8,0±1,1	13,2±2,2	10,4±2,0	14,5±2,2
	общая	14,3±2,1	18,2±2,4	17,4±2,5	20,5±2,5
	постимплантационная	7,0±1,6	5,8±1,6	8,0±1,8	7,2±1,7

«Доминантные летальные мутации» в половых клетках самок мышей.

Животным в желудок однократно вводили сульфат никеля в интервале доз 0,5–5,0 мг/кг ($\approx 1/2 - 1/20 \text{ Lim}_{ac}$). Сразу после воздействия самок спаривали с интактными самцами ($3\text{♀}:1\text{♂}$) в течение 1, 2, 3 и 4 недели для определения частоты ДМЛ на различных стадиях созревания фолликула: 1 нд – поздняя антральная стадия развития фолликула, 2 нд – стадия роста фолликула, 3 и 4 нд – ооциты, обработанные на стадии примордиальных фолликулов [24]. Частоту ДЛМ определяли на 18 день беременности согласно методическим рекомендациям [17]. Рассчитывали гибель эмбрионов до имплантации (отношение числа мест имплантаций к числу желтых тел), общую гибель (отношение числа погибших эмбрионов к числу желтых тел) и постимплантационную гибель (отношение числа погибших эмбрионов к числу мест имплантаций).

Число мышей, использованных в опыте: самок – 180, самцов – 60.

Статистический анализ полученных данных проводили по критерию t_p , значения которых удовлетворяют условию $P = P (|t| \leq t_p)$ для распределения Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Действие сульфата никеля в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг вызывало тенденцию снижения фертильности самок мышей, не снижая числа жёлтых тел, мест имплантаций и увеличения гибели эмбрионов (таб.). Как видно из приведенных результатов, однократное введение соли никеля в изучаемом интервале доз 0,5–5,0 мг/кг не вызывало увеличения частоты ДЛМ в гетерогенной популяции ооцитах (от преовуляторной стадии до зрелого ооцита) мышей ни по одному из изучаемых показателей.

Полученные результаты согласуются с данными литературы об отсутствии нарушения репродуктивности у мышей и крыс при однократном и хроническом воздействиях солей никеля [14].

Необходимо отметить, что мыши WR характеризуются высокой частотой мозаицизма, вызванной мутацией Dominant spotting viable (Wy) в W локусе 5-ой хромосомы [1, 4]. Эта мутация вызывает изменение онкогена c-kit рецепторной тирозинкиназы [10]. Высокая мутабельность локуса позволяет регистрировать увеличение частоты мутаций, индуцированное агентами на низких уровнях воздействия. Так, ранее было установлено, что однократное введение сульфата никеля на тех же уровнях 1,0 и 5,0 мг/кг индуцировало генетический эффект – увеличение частоты ДЛМ в половых клетках на разных стадиях сперматогенеза мышей WR. Воздействие соли никеля в дозе 0,5 мг/кг ($\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$) не увеличивало частоту ДЛМ в половых клетках ни на одной стадии сперматогенеза по сравнению с контрольным уровнем. Действие же этого генотоксического соединения на уровне $\approx 1/20 \text{ Lim}_{ac}$ индуцировало наиболее выраженный эффект – фрагментацию ДНК на молекулярном уровне [3].

Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о большей генетической чувствительности мужских половых клеток по сравнению с ооцитами. Например, при действии ХБ и Б половые клетки самцов генетически чувствительнее зрелых ооцитов мышей по таким показателям, как локусные мутации, ДЛМ и нарушения ДНК [26].

Различие в генетической чувствительности половых клеток объясняется тем, что у самцов

сперматогенез протекает практически на протяжении всей жизни. В то время как самки рождаются с определенным числом ооцитов, созревание которых происходит при наступлении половой зрелости. Кроме того, число мутаций зависит от количества делений в половых клетках. Например, у человека сравнительно высокая частота мутаций может быть следствием различных факторов, но главный из них обусловлен большим различием в числе делений половых клеток. У женщин число делений клеток — величина постоянная, т. к. все ооциты формируются к пятому месяцу эмбрионального развития и только два последующих деления клеток происходят во время формирования яйцеклетки. Число делений половых клеток у женщины равно 24. У мужчин число делений половых клеток для формирующих стволовые сперматогонии во время онтогенеза до наступления половой зрелости составляет 30–31. Пять последующих делений происходит во время сперматогенеза; в течение года — 23 цикла сперматогенеза. Общее число клеточных делений у мужчин на протяжении жизни составляет приблизительно 310 делений. В большинстве случаев ошибка во время репликации ДНК приводит к возникновению крупных мутаций. На основании этого можно предположить, что частота мутаций у мужчин будет существенно выше, чем у женщин [13].

Рассчитано, что частота мутаций у самцов в 2–10 раз выше установленной у самок. Число новых мутаций у мужчин в 4 раза превышает число мутаций у женщин. Это увеличение обусловлено, в основном, мутациями, происходящими во время митоза половых клеток, которые делятся на протяжении всего репродуктивного периода жизни, как мужчин, так и самцов млекопитающих [25].

Таким образом, из приведенных данных литературы следует, что действие физических и химических факторов увеличивает частоту ДЛМ, повреждений хромосом, локусных мутаций, врожденных уродств [11, 26, 28] не только у экспериментальных животных, но нарушает и женскую репродуктивность [5, 7].

Для более объективной оценки генетической чувствительности ооцитов к действию химических и физических факторов необходимо продолжение исследований и разработка молекулярных методов.

Заключение. Полученные данные показывают, что однократное действие сульфата никеля не вызывает ни токсического (гибель эмбрионов до имплантации), ни генетического (постимплантационная гибель эмбрионов) эффектов в ооцитах мышей WR в установленных условиях проведения эксперимента.

Список литературы

1. Бландова З.К., Душкин В.А., Малащенко А.М. и др. // В кн. «Лабораторные животные для медико-биологических исследований». — М.: Наука, 1983. — С. 199.
2. Домшлак М.Г., Потапенко А.А., Макарова-Землянская Е.Н. // Бюллетень научного совета «Медико-биологические проблемы работающих», 2004. — № 4. — С. 36-40.
3. Домшлак М.Г., Елаков А.Л., Осипов А.Н. // Генетика, 2005. — Т. 41. — № 7. — С. 894-901.
4. Малащенко А.М., Суркова Н.И. // Цитология и генетика, 1979. — С. 387-391.
5. Реутова Н.В., Елканова З.З., Воробьева Т.И. и др. Оценка генетического влияния вольфрамо-молибденового комбината // Мат. V съезда Российского общества мед. генетиков. Часть III. Медицинская генетика, 2005. — Т. 4. — № 6. — С. 258.
6. Чащин В.П., Сидорин Г.И., Луковникова Л.В. и др. // Медицина труда и промышленная экология, 2003. — № 8. — С. 11.
7. Andersen O. // Environ Health Perspect., 1983. — V. 47. — P. 239-253.
8. Arrouijal F.Z., Marsin D., Hildebrand H.F. et al. // Mutagenesis, 1992. — V. 7(3). — P. 183-187.
9. Basler A., Brucklacher M., Nobis F. et al. // Human Reproduction, 2001. — V. 16. — № 4. — P. 632-637.
10. Chabot B., Stephenson D.A. et al. // Letters to Nature, 1988. — V. 335. — P. 88.
11. Cox B.D., Lyon M.F. // Mutat. Res., 1975. — V. 28. — № 3. — P. 421-36.
12. Deknudt G.H., Leonard A. // Toxicology, 1982. — V. 25. — P. 289-292.
13. Dubrava Y.U. Instability of the human genome: mutation and DNA repair. // P. 2-9.
14. Dunic JK., Benson JM. et al. // Toxicology, 1989. — № 12. — P. 584-594.
15. Ehling J.M., Neuhauser-Klaus. Induction of specific-locus and dominant lethal mutations in male mice by in n — propyl and isopropyl metanesulfonate // Mut. Res., 1995. — V. 328. — P. 73-82.
16. Fomenko V.N., Domchlak M.G., Katosova L.D. et al. // Proceeding of the sixth Finish — Soviet Joint Symposium on Occupational Health. — Rovaniemi, 1987. — P. 26-31.
17. Generoso W.M., Piegorsch W.W. // In Male Reproductive Toxicology — Methods in Toxicology, 1993. — P. 124-141.
18. Hartwig A., Mullenders L.H.F., Schlepegrell R. et al. // Cancer. Res., 1994. — V. 54. — P. 4045-4051.
19. Jacquet P., Mayence A. // Toxicol. Letter, 1982. — V. 11. — P. 193-197.
20. Lei Y.X., Chen J.K., Wu Z.L. // Teratog. Cancirog. Mutagen., 2001. — V. 21(6). — P. 463-471.
21. Mailhes J.B., Young D., Caldito G. et al. // Molecular Human Reproduction, 2000. — V. 6. — № 3. — P. 232-237.

22. *Meirow D., Epstein M., Lewis H. et al. // Human production, 2001. — V. 16. — № 4. — P. 632-637.*
 23. *Patierno S.R., Sugiyama M., Basilion J.P. // Cancer. Res., 1985. — V. 45. — P. 5787-94.*
 24. *Pedersen T. // Repr. Fertil., 1970. — V. 21. — P. 81-93.*
 25. *Redfiell R.J. // Nature, 1994. — V. 369 (6476). — P. 145-147.*

26. *Russell L.B., Hunsicker P.R., Shelby M.D. // Mutat. Res., 1996. — V. 358. — P. 25-35.*
 27. *Saxholm H.J.K., Reith A., Brogger A. // Cancer. Res., 1981. — V. 41. — P. 4136-4139.*
 28. *Searle A.G., Beechey C.V., Green D. et al. // International Journal of Radiation Biology, 1982. — V. 42. — № 3. — P. 235-244.*
 29. *Tore S., Chinnie K.T., Lawrence G.S. et al. // IPPJ-REV, 1989 (0300). — V. 3 — P. 264-273.*

Материал поступил в редакцию 29.04.08.

M.G.Domshlak, Ye.N.Makarova-Zemlyanskaya

RESEARCH ON GENETIC SENSITIVENESS OF OOCYTES TO NICKEL SULFATE IN WR MICE

Institute of Occupational Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A single administration of nickel sulfate in the dose range of 0.5 to 5.0 mg/kg ($\sim 1/20 - 1/2 \text{ Lim}_{ac}$) to WR female mice did not induce greater incidence of dominant lethal mutations in respect to any indicators under investigation (death of embryos before implantation, after implantation and general one) in oocytes on different stages of maturation.

УДК 615.917:547.281.2

Н.Я.Головенко, В.Б.Ларионов, Н.В.Овчаренко, Ж.Н.Цапенко

ТОКСИКОКИНЕТИКА АЦЕТАЛЬДЕГИДА В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины, Одесса

Изучена токсикокинетика ^{14}C -ацетальдегида в организме белых мышей при его внутривенном и интрагастральном введениях. Установлено, что независимо от способа введения ацетальдегид быстро распределяется в организме, а также быстро элиминируется при интрагастральном способе введения, что выражается в увеличении общего клиренса. Соотношение концентраций радиоактивных продуктов в головном мозге и плазме крови свидетельствует о нелинейном процессе поступления ацетальдегида в мозг в интервале доз 10–20 мМоль/кг и о большей степени его проникновения в мозг по сравнению с этанолом.

Ключевые слова: ацетальдегид, токсикокинетика.

Введение. Ацетальдегид является одним из метаболитов этилового спирта, в значительной степени определяющим его токсичность даже при наличии специфических биохимических систем, обеспечивающих его дальнейшую биотрансформацию [1]. Острая токсичность ацетальдегида, вводимого в желудок, на порядок ниже его токсичности при введении внутривенно или внутривентриально и практически не отличается от таковой для этилового спирта (так, для крыс при внутрижелудочном введении DL_{50} составляет 5,3 г/кг, тогда как для мышей при внутривентриальном — 0,65 г/кг). Несмотря на общепризнанность ведущей роли ацетальдегида в токсикогенезе алкогольных интоксикаций [2, 3], в литературе не имеется сведений относительно

его токсикокинетики, которые могли бы быть использованы для построения описательных моделей его распределения в организме и прогнозирования исхода ацетальдегидзависимых интоксикаций. В связи с этим целью данной работы было изучение токсикокинетики ацетальдегида в организме белых мышей при разных способах и дозах его введения.

Материалы и методы исследования. ^{14}C -ацетальдегид (1,47 Кю/моль, 54,4 ГБк/моль) получали окислением ^{14}C -этанола. Для этого к 10 см³ ^{14}C -этанола добавляли по каплям раствор 25 г $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и 22 см³ H_2SO_4 в 90 см³ H_2O , а образующийся ацетальдегид отводили с током углекислого газа через обратный (для удаления следов этанола и уксусной кислоты) и нисходящий хо-

лодильник в приемник, охлаждаемый смесью льда с солью. Полученный сырой продукт перегоняли на водяной бане, отбирая фракцию с температурой кипения 19–24°C, прибавляли трехкратный объем нерадиоактивного ацетальдегида и, после перемешивания, отбирали определенный объем (0,2–0,4 см³) для определения общей радиоактивности методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии. Полученное соединение вводили мышам (22–24 г) внутривенно (10 ммоль/кг) и интрагастрально (10, 20 и 40 ммоль/кг) в растворе 0,9% NaCl за определенные промежутки времени (0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 и 6 ч) до забора биологического материала (плазма крови, головной мозг, печень). Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и предварительной суточной пищевой депривацией. Для отбора биологического материала животных предварительно наркотизировали и декапитуировали, собирая кровь в предварительно гепаринизированные центрифужные пробирки. Определение содержания радиоактивного материала в плазме крови (4 тыс. об./мин, 15 мин) осуществляли, отбирая аликвоту (0,2 см³) плазмы крови в сцинтилляционные флаконы, добавляя 0,5–1 см³ Тритон X-100,

10 см³ толуольно-спиртового сцинтиллятора. Содержание радиоактивного материала в головном мозге и печени проводили по вышеописанной методике после предварительной гомогенизации указанных органов в растворе NaCl (0,9%, 1:4, масса:объем, объем аликвоты 0,4 см³). Количество радиоактивного материала в пробах определяли на жидкостном сцинтилляционном фотометре Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Данные обработаны с помощью статистического пакета программ MS Excel.

Животных в эксперименте содержали в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Результаты и обсуждение. Высокая растворимость ацетальдегида в воде и наличие активных ферментных систем [4] определяют достаточно высокую скорость его распределения в организме и элиминации (табл. 1). Заметно, что параметры α -фазы при внутривенном и интрагастральном способах введения достаточно высоки (2,6±0,4 для внутривенного введения), что обуславливает быстрое его распределение между центральным и периферическим отсеками кинетической схемы. Отсутствие статистических раз-

Таблица 1

Фармакокинетические параметры внутривенного и интрагастрального введения ¹⁴C-ацетальдегида мышам (по данным в плазме крови)

Параметр	Внутривенное введение, 10 Моль/кг	Интрагастральное введение, Моль/кг		
		10	20	40
Предэкспоненциальный множитель А	79,0±12,4	1,63±0,23	7,67±1,14	6,96±1,83
Параметр α фазы, α	2,6±0,4	1,32±0,19	1,15±0,17	1,10±0,29
Предэкспоненциальный множитель В	19,0±3,7	1,27±0,13	2,2±0,3	17,8±4,7
Параметр β фазы, β	0,042±0,008	0,088±0,009	0,037±0,005	0,16±0,04
Константа скорости переноса из периферической камеры в центральную k_{21} , ч ⁻¹	0,533±0,189	0,63±0,16	0,283±0,077	0,84±0,44
Константа элиминации из центральной камеры, k_{13} , год ⁻¹	0,204±0,088	0,19±0,06	0,15±0,05	0,20±0,13
Константа скорости переноса из центральной камеры в периферическую, k_{12} , ч ⁻¹	3,554±2,178	1,73±0,74	2,76±1,31	1,21±1,10
Кинетический объем распределения, V_c , см ³ /кг	102±33	346±66	203±45	162±81
Объем распределения периферической камеры, V_β , см ³ /кг	493,1±202,4	727±188	830±245	214±133
Стационарный объем распределения V_{dss} , см ³ /кг	781,9±639,7	1298±724	2186±1360	396±485
Общий клиренс $Cl_{общ}$, см ³ /ч·кг	20,8±17,5	64±36	30,3±19,2	33±42
Период полураспределения, $t_{\alpha/2}$, ч	0,27±0,04	0,52±0,08	0,60±0,09	0,63±0,17
Период полуэлиминации, $t_{\beta/2}$, ч	16,4±3,2	7,8±0,8	19,0±2,4	4,47±1,18
Площадь под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$, мкмоль/см ³ ч	456,3±122,6	15,4±2,0	65±11	120±44
Среднее время удержания, MRT ч	22,2±8,4	10,7±1,9	25,0±5,7	6,2±3,2
Биодоступность, f		3,4±1,0	7,1±2,2	6,5±3,0

**Соотношение концентраций радиоактивного материала
в головном мозге и плазме крови мышей при внутривенном и интрагастральном введениях**

Время, ч	Внутривенное введение 10 мМоль/кг	Интрагастральное введение, мМоль/кг		
		10	20	40
0,083	1,29±0,28	1,56±0,14	0,94±0,19	0,83±0,29
0,25	1,29±0,29	1,74±0,28	0,73±0,10	0,87±0,32
0,5	1,83±0,41	2,26±0,33	0,84±0,15	1,34±0,46
1	2,99±0,66	2,24±0,35	1,41±0,20	1,16±0,41
2	2,38±0,50	3,43±0,51	1,44±0,29	1,32±0,49
4	2,06±0,59	3,10±0,26	1,54±0,27	1,19±0,43
6	2,32±0,55	4,08±0,45	1,56±0,20	1,28±0,44
среднее значение	2,15±0,50	2,81±0,36	1,25±0,21	1,19±0,42

личий данного показателя при интрагастральном введении увеличивающихся доз ацетальдегида (1,63±0,23 при 10 мМоль/кг, 1,15±0,17 при 20 мМоль/кг, 1,10±0,29 при 40 мМоль/кг) позволяет предположить отсутствие влияния дозы на процесс его всасывания из желудочно-кишечного тракта и на дальнейшее его распределение в организме. Для ацетальдегида, в отличие от этанола, характерно меньшее значение параметра α -фазы (для этанола $\alpha = 2,88 \pm 0,18$), которое приводит и к большей величине времени полу-

распределения ($t_{\alpha/2}$ для ацетальдегида $0,60 \pm 0,09$ ч, а для этанола $0,24 \pm 0,02$ ч при интрагастральном введении в дозе 20 мМоль/кг [5]).

Величины межкамерного обмена (переноса из центральной камеры в периферическую ($\kappa_{12} = 3,554 \pm 2,178$ ч⁻¹) и обратно ($\kappa_{21} = 0,533 \pm 0,189$ ч⁻¹) также указывают на высокую скорость обмена ацетальдегида в организме и его элиминацию (κ_{13} составляет $0,204 \pm 0,088$ ч⁻¹ для внутривенного введения). Подобный факт, вероятно, обуславливает и невысокую величину кинетического объема распределения (102 ± 33 см³/кг при внутривенном введении и 346 ± 66 см³/кг при интрагастральном введении ацетальдегида в дозе 10 мМоль/кг, тогда как при интрагастральном введении этанола она составляет 780 ± 102 см³/кг [5]). Вместе с тем, некоторое увеличение общего клиренса ацетальдегида при его интрагастральном введении является следствием более быстрой элиминации в печени (где, по данным [6], окисляется от 60 до 90% ацетальдегида) из-за наличия эффекта первичного прохождения. При увеличении вводимой интрагастральной дозы (10, 20 40 мМоль/кг) наблюдается увеличение площади под фармакокинетической кривой ($15,4 \pm 2,0$, 65 ± 11 и 120 ± 44 мкМоль/см·ч соответственно), однако заметно (табл. 1), что биодоступность ¹⁴C-ацетальдегида в дозе 10 мМоль/кг ($0,034 \pm 0,01$) практически в 2 раза ниже, чем в более высоких дозах ($0,071 \pm 0,022$ при 20 мМоль/кг и $0,065 \pm 0,030$ и при 40 мМоль/кг). Очевидно, это является следствием определенного насыщения альдегиддегидрогеназы, что и обеспечивает линейность протекающих процессов массопереноса в дозах 20–40 мМоль/кг ацетальдегида

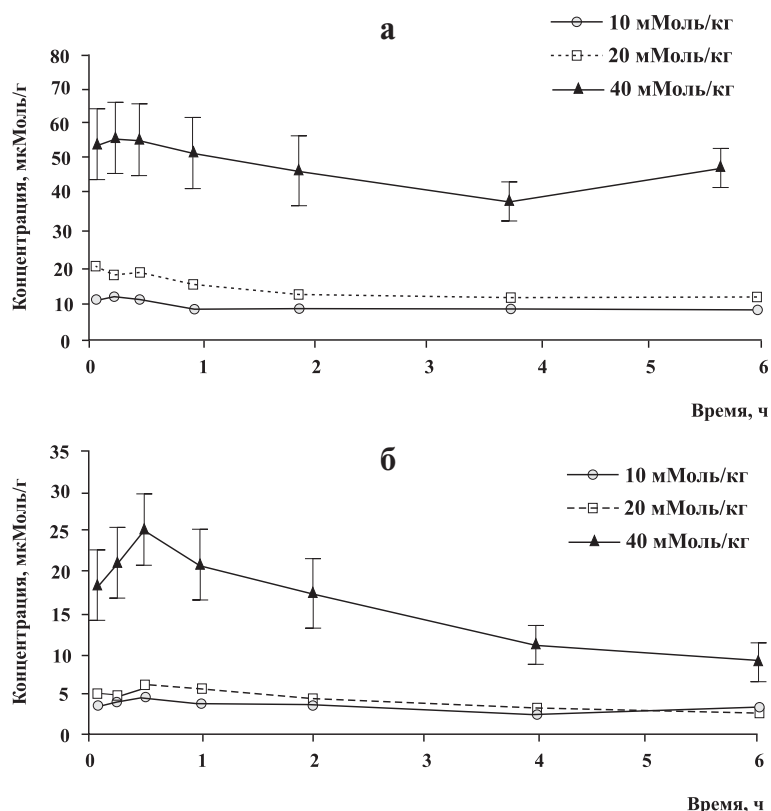


Рис. Изменение концентрации ¹⁴C-альдегида в печени (а) и головном мозге (б) мышей при интрагастральном введении в зависимости от введенной дозы

да. В противоположность этому, биодоступность этанола составляет $0,7 \pm 0,13$ [5] и является следствием как замедленного (по сравнению с реакционноспособным ацетальдегидом) метаболизма, так и более высоким значением липофильности, вследствие чего он легче диффундирует через липидные клеточные мембраны. Также существует мнение [7, 8], что имея высокую реакционную способность, ацетальдегид связывается с макромолекулами, что ограничивает его транспортные свойства в организме.

Насыщением альдегиддегидрогеназ (линейное возрастание скорости метаболизма вещества в плазме крови в концентрации 10 мкМ [9]) может быть объяснено уменьшение среднего времени удержания (MRT) радиоактивных продуктов в этой ткани (табл. 1). Поскольку ацетальдегид быстро метаболизирует с образованием уксусной кислоты [4, 9], это приводит к более длительной циркуляции продуктов его метаболизма в организме и, как следствие, к уменьшению константы элиминации из организма, тогда как при введении в больших дозах (40 мМоль/кг), в условиях насыщения ферментов, ацетальдегид быстрее выводится из организма.

Концентрационный профиль ^{14}C -ацетальдегида в печени, являющейся основным органом, осуществляющим биотрансформацию ацетальдегида [6], значительно изменяется в зависимости от вводимой дозы вещества (рис., а). Так, в дозе 10 и 20 мМоль/кг отмечается пропорциональное увеличение концентрации радиоактивных продуктов в печени в период от 0 до 2 ч после интрагастрального введения, в то время, как в дозе 40 мМоль/кг содержание радиоактивных продуктов находится на уровне 50–60 мкМоль/г. Как уже упоминалось, столь значительное увеличение концентрации ацетальдегида в печени может быть следствием насыщения НАД-зависимой альдегиддегидрогеназы. Недостовверное повышение содержания радиоактивных продуктов в печени к 6 ч после интрагастрального введения ^{14}C -ацетальдегида связано, вероятно, с накоплением в печени продуктов метаболизма ацетальдегида.

В отличие от печени, (рис., б) концентрационный профиль ацетальдегида в мозге носит существенные отличия. Прежде всего следует отметить отсутствие симбатности в графиках при дозах 10 и 20 мМоль/кг и значительное (четырёхкратное) увеличение концентрации радиоактивных продуктов при дозе 40 мМоль/кг. На основании анализа полученных данных (а также принимая во внимание тот факт, что в мозге ацетальдегид обнаруживается только при концентрации в крови более 250 нМоль/см³ [9]), можно заключить, что в интервале доз 10–20 мМоль/кг

поступление ацетальдегида в головной мозг протекает нелинейно (а также, по-видимому, наблюдается транспорт ацетальдегида и продуктов его метаболизма из головного мозга в кровь), тогда как большое количество радиоактивных продуктов в мозге в дозе 40 мМоль/кг является следствием повышенной диффузии его через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Одной из количественных характеристик проницаемости ГЭБ и поступления соединений в головной мозг является соотношение концентраций исследуемого соединения в мозге и плазме крови [10]. Заметно (табл. 2), что в течение времени эксперимента соотношение концентраций радиоактивных продуктов в головном мозге и плазме крови претерпевает определенные изменения, достигая максимума к первому часу после внутривенного введения ($2,99 \pm 0,66$), тогда как при интрагастральном введении максимум соотношения концентраций отмечается к окончанию эксперимента. Если в случае внутривенного введения данный факт обусловлен достижением равновесия массопереноса ^{14}C -ацетальдегида между кровью и мозгом, то в случае интрагастрального введения, вероятно, это может происходить вследствие окисления до ацетата и дальнейшего его накопления в мозге. Подтверждением этого может быть и то, что при интрагастральном введении соотношение «головной мозг-плазма крови» уменьшается ($2,81 \pm 0,36$ при 10 мМоль/кг, $1,25 \pm 0,21$ при 20 мМоль/кг и $1,19 \pm 0,42$ при 40 мМоль/кг), поскольку в данном случае увеличение дозы вводимого вещества приводит к увеличению концентрации неметаболизированного соединения, циркулирующего в крови. Следует отметить также то, что ацетальдегид, в отличие от этанола, в гораздо большей степени проникает в головной мозг (для этанола соотношение «головной мозг-плазма крови» составляет $0,77 \pm 0,17$ [5]).

Заключение. Определены фармакокинетические параметры и изучены особенности распределения ацетальдегида в организме мышей при разных дозах и способах его введения. Установлено, что в зависимости от дозы ацетальдегида при его интрагастральном введении содержание его в печени увеличивается линейно в интервале до 10–20 мМоль/кг, тогда как в мозге такая зависимость отсутствует. Соотношение концентраций «головной мозг-плазма крови» уменьшается с увеличением вводимой интрагастральной дозы.

Список литературы

1. Бардина Л.Р., Пронько Л.С., Сатановская В.И. и др. Влияние ацетальдегида на этанол- и ацетальдегидметаболизирующие системы печени и мозга крыс // Укр. біохім. журн., 2003. — Т. 75. — № 6. — С. 129-133.

2. **Quertemont E., Tambour S., Tirelli E.** *The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: A comprehensive review of animal studies // Progress in Neurobiology, 2005. — № 75. — P. 247-274.*

3. **Бонитенко Е.Ю., Ливанов Г.А., Васильев С.А. и др.** *Острая алкогольная интоксикация особенности фармакотерапии // Рос. биомед. журн., 2007. — Т. 4. — № 6. — С. 479-481.*

4. **Stowell A.R., Crow K.E., Greenway R.M. et al.** *Determination of acetaldehyde in blood using automated distillation and fluorometry // Anal Biochem., 1978. — V. 84. — № 2. — P. 384-392.*

5. **Ларионов В.Б.** *Соотношение мозг/плазма крови концентраций этанола при его внутривенном и интрагастральном введениях мышам // Дост. биол. мед., 2007. — № 2 (10). — С. 42-46.*

6. **Lindros K.O.** *Regulatory factors in hepatic acetaldehyde metabolism during ethanol oxidation // Finnish Foundation for Alcohol Studies, 1975. — V. 23. — P. 67-81.*

7. **Charles S., Lieber M.D.** *Alcohol and the liver: metabolism and its role in hepatic and extrahepatic diseases // The Mount Sinai J. Med., 2000. — V. 67. — № 1. — P. 84-94.*

8. **Tslishiguchi M., Kinoshita H., Mostofa J. et al.** *Different blood acetaldehyde concentration following ethanol administration in a newly developed high alcohol preference and low alcohol preference rat model system // Alcohol and Alcoholism, 2002. — V. 37. — № 1. — P. 9-12.*

9. **Sippel H., Eriksson C.** *In «The role of acetaldehyde in the actions of ethanol» // The Finnish Foundation for Alcohol Studies, 1975. — V. 23. — P. 149-157.*

10. **Haiging Dai, Ying Chen, Elmquist W.F.** *Distribution of the Novel Antifolate Pemetrexed to the Brain // J. Pharmacol. Exp. Therapeut., 2005. — V. 315. — № 1. — P. 222-229.*

Материал поступил в редакцию 06.03.08.

N.Ya.Golovenko, V.B.Larionov, N.V.Ovcharenko, Zh.N.Tsapenko

TOXICOKINETICS OF ACETALDEHYDE IN THE ORGANISM OF WHITE MICE

A.V.Bogatskiy Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa

Toxicokinetics of ^{14}C -acetaldehyde in the organism of white mice was studied at its intravenous and intragastric intakes. It was found out that irrespective of the route of intake acetaldehyde distributes fast in the organism and eliminates fast as well at intragastric intake which manifests as an increased general clearance. Correlation of concentrations of radioactive products in brain and in blood plasma gives evidence that the intake of acetaldehyde by brain in the dose range of 10 to 20 mMol/kg is a non-linear process and that its penetration into brain is greater as compared to ethanol.

УДК 615.2/3

Г.Г.Юшков, В.В.Бенеманский, А.А.Гущина, А.Г.Юшков

К ТОКСИКОЛОГИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГУБКИ «ФЕРАКРИЛ»

Ангарская государственная техническая академия Федерального агентства по образованию

Хирургическая губка «Феракрил» является гемостатическим средством и предназначена для наружного применения. В то же время, представляет интерес использование ее при повреждении и оперативных вмешательствах на внутренних органах. В связи с этим возникла необходимость изучения параметров токсического действия данного препарата на организм в условиях экспериментально-биологического моделирования.

Ключевые слова: гемостаз, «Феракрил», токсическое действие.

Введение. В хирургической лечебной практике нашел применение в качестве гемостатического средства 1% раствор феракрила [2]. Обладая определенными достоинствами как гемостатик, в практическом применении раствор феракрила не очень удобен. В настоящее время в практику внедряется видоизмененная лекарственная форма феракрила — губка «Феракрил», которая

может с успехом применяться как для наружного применения, так и при хирургическом вмешательстве на внутренних органах.

Хирургическая губка «Феракрил» представляет собой пористые круглые пластинки белого цвета с заданной толщиной и площадью. Препарат является смесью железистых солей полиакриловой кислоты со свойствами, указанными

**Показатели свертывающей системы крови
после внутрибрюшинного однократного введения феракрила в дозе 60 мг/кг**

Показатель	Контроль	Срок наблюдения, сутки			
		1	3	7	14
Время свертывания крови, сек.	395,8±16,9	496,4±32,12*	367,14±14,3*	412,7±14,7	378,7±7,6
Протромбиновое время плазмы, сек.	18,1±0,48	19,14±0,46	21,6±0,13*	16,3±0,18*	16,1±0,46*
Время рекальцификации плазмы, сек.	55,6±3,1	62,4±7,44	75,8±3,88*	84,8±8,13*	71±4,58*
Толерантность плазмы, сек.	105±17,1	114,8±18,26	110,7±8,69	238±27,7	241,3±24,8*
Фибриноген, г/л	3,21±0,53	5,5±0,46*	3,5±0,6	4,8±0,64	4,7±0,26*
Фибринолиз, %	18,5±2,75	25,8±1,65*	20,8±3,02	8,5±1,7*	23,2±5,6

Примечание. Здесь и в табл. 2 приведены величины $\bar{x} \pm Sx$, достоверные различия обозначены звездочкой ($p < 0,05$, $n \geq 6$)

в ФС 42-2742-90 и отвечает требованиям по информационному обеспечению исследований общетоксического действия фармакологических веществ.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования по установлению параметров острой токсичности и изучению характера возможного повреждающего действия проведены на белых нелинейных крысах и мышах. Были испытаны дозы препарата – от 30 до 50 мг/кг. Животных обследовали с привлечением биохимических, гематологических и патоморфологических методов исследования [1, 5, 6, 8]. Изучение кумулятивных свойств препарата проведено при 10 кратном пероральном введении 1/5 и 1/10 DL_{50} . Статистическая обработка результатов исследования проведена с привлечением критерия Стьюдента.

При проведении исследований за основу взят РНД «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» [9], а также «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [10].

Результаты и обсуждение. Параметры токсичности для крыс составили: $DL_{50} - 94,01 \pm 8,88$ мг/кг, $DL_{84} - 113,7$ мг/кг, $DL_{16} - 74,4$ мг/кг; для мышей: $DL_{50} - 184,57 \pm 29,08$ мг/кг, $DL_{84} - 250,0$ мг/кг, $DL_{16} - 120$ мг/кг. В соответствии с классификацией К.К.Сидорова (цитир. по [7]) по величинам DL_{50} «Феракрил» следует отнести к умеренно токсичным для крыс – (III-й класс) и малотоксичным для мышей (IV-й класс).

Клиническая картина острого отравления после однократного внутрибрюшинного введения водного раствора феракрила характеризова-

**Биохимические показатели сыворотки крови и мочи крыс
после однократного внутрибрюшинного введения феракрила в дозе 60 г/кг**

Показатель	Контроль	Срок наблюдения, сутки				
		1	3	7	14	
Сыворотка крови	Общий белок, г/л	81,53±1,21	80,49±1,73	69,11±1,79*	77,89±1,51	77,70±4,18
	Альбумины, г/л	48,82±1,11	46,00±1,68	33,90±1,25*	43,18±1,37*	42,82±2,25*
	Глобулины, г/л	31,01±0,93	34,65±2,4	35,20±1,11*	34,72±2,34	34,89±2,79
	А/Г-коэффициент	1,57	1,33	0,96	1,24	1,23
	Глюкоза, ммоль/л	4,25±0,39	4,50±0,46	1,63±0,21*	4,72±0,33	3,68±0,35
	Холестерин общий, ммоль/л	2,38±0,10	2,36±0,08	1,81±0,13*	2,10±0,23	2,14±0,16
	Мочевина, ммоль/л	10,43±0,57	11,20±1,51	21,26±2,29*	13,41±2,70	17,92±1,96*
	Железо сыворотки крови, ммоль/л	27,54±2,51	27,30±5,24	70,78±9,04	37,83±6,38	35,66±4,06
	Аланинаминотрансфераза, Ед/л	79,48±20,32	88,88±9,15	5306,15±248,43*	276,12±131,36	63,14±13,96
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	303,07±22,93	303,53±33,87	8222,77±444,57*	559,46±169,49	259,29±9,77	
Моча	Альбумин, мг/ $V_{18 \text{ час}}$	26,94±2,46		43,67±8,15	31,28±6,36	33,40±3,94
	Хлориды, ммоль/ $V_{18 \text{ час}}$	0,152±0,026		0,050±0,01*	0,550±0,21	0,266±0,062

лась угнетенным состоянием животных, заторможенностью реакций на внешние раздражители (прикосновение, стук). У крыс-самок эти явления были выражены в большей степени. Угнетенное состояние сохранялось вплоть до гибели животных. Непосредственно перед гибелью развивались судороги нижних конечностей, мелкий тремор всего тела. Гибель животных наступала на 3–7 сутки в зависимости от введенной дозы.

Клиническая картина острой интоксикации и сроки гибели у крыс и мышей были одинаковыми.

Результаты патоморфологических исследований павших животных указывают на выраженное застойное полнокровие сосудов печени, легких, почек и брыжейки. При микроскопическом исследовании в печени наряду с устойчивым полнокровием отмечались выраженные проявления белковой и жировой дистрофии, вплоть до гибели гепатоцитов.

В легких – встречались обширные очаги геморрагического воспаления, проявления слушивания альвеолярного эпителия, а также очаговый некроз эпителия слизистой оболочки бронхов.

В почках – умеренное полнокровие сосудов коркового слоя, стаз крови в капиллярах мозгового слоя, а в единичных случаях – проявления некронефроза, затрагивающего не только канальцы, но и мальпигиевы тельца.

В сердце – отечность мышечных волокон, очаги эозинофилии и явления фрагментации миофибрилл.

Головной мозг – полнокровие капилляров коркового слоя, гиперхроматоз ядер нейронов, перипеллюлярный отек и вакуолизация белого вещества мозга в лобной и височной долях.

Надпочечники – увеличение площади всех зон коры, умеренное полнокровие и уменьшение площади мозгового слоя.

Селезенка – у одних животных выраженное полнокровие красной пульпы, у других – уменьшение числа лимфоцитов и активных центров размножения.

При гистохимическом исследовании печени крыс выявлено очаговое снижение содержания гликогена в гепатоцитах, вплоть до полного его исчезновения; выраженное снижение активности СДГ, умеренное увеличение содержания общих липидов в гепатоцитах и повышение активности ЩФ по ходу желчных капилляров.

Результаты гематологических исследований в первые сутки острой интоксикации указывают на увеличение количества эритроцитов с одно-

временным снижением ретикулоцитов, лимфоэозинопению на фоне нейтрофилиза и моноцитоза.

К 14-ти суткам большинство гематологических показателей не отличалось от контроля, хотя уровень гемоглобина, количество ретикулоцитов и моноцитов еще не достигал уровня контроля.

При оценке состояния системы свертывания крови у животных, которым однократно внутрибрюшинно вводили «Феракрил» в дозе 60 мг/кг выявлены выраженные изменения, что отразилось в удлинении времени свертывания, рекальцификации плазмы и в снижении толерантности плазмы к гепарину (табл. 1). Уровень фибриногена оставался повышенным на протяжении 7 суток, фибринолитическая активность крови была высокой за исключением 7 суток обследования, что, по-видимому, было обусловлено резкой депрессией фибринолиза (до 8,5 при 18,5% в контроле).

Состояние биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных представлено в табл. 2, из которой видно, что лишь к 3-им суткам от момента однократного внутрибрюшинного введения феракрила изменения изучаемых показателей были отчетливо выраженными. Особенно это касалось содержания белков, глюкозы, холестерина и аминотрансфераз. Выявленные изменения биохимических и гистохимических показателей указывали на значительную структурно-метаболическую заинтересованность печени в детоксикации феракрила.

Согласно современным данным гепатотоксическое действие акрилатов связано с их метаболизмом в микросомальной системе монооксигеназ печени [4, 11]. Авторы считают, что в процессе метаболизма акрилатов при участии цитохрома P-450 происходит образование токсичных метаболитов и возрастание интенсивности перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран гепатоцитов и нарушению в них метаболических процессов. Такие изменения происходили и в других органах – в почках и легких и проявились как в морфологической картине (некроз отдельных клеток извитых канальцев), так и в величинах биохимических показателей (увеличение содержания мочевины в сыворотке крови, увеличение белка в моче, снижение, а в последующем увеличение хлоридов в моче).

Коэффициент кумуляции, рассчитанный по Ю.С.Кагану [3], оказался равным 2. В соответствии с классификацией Л.И.Медведя (цитиро-

вано по [7]) «Феракрил» следует отнести ко 2-му классу (выраженная кумуляция).

Динамика снижения массы тела также указывает на развитие подострой интоксикации и на выраженную зависимость «доза-эффект» (10,3 и 9,9% при дозе 1/10 DL₅₀ у самцов и самок и 32,2 и 17,6% при дозе 1/5 DL₅₀ у самцов и самок соответственно).

Заключение. Результаты экспериментальных исследований характера острого и подострого действия феракрила при внутрибрюшинном и внутрижелудочном пути поступления свидетельствуют об его умеренной токсичности (3-й класс), с выраженной кумуляцией. При этом в организме животных выявлен довольно большой спектр гематологических, биохимических и патоморфологических изменений, свидетельствующих о проявлении интоксикации в течение длительного времени (14 суток). Используемые в эксперименте показатели свидетельствуют как о не специфических, так и о специфических изменениях, т. е. о некоторой характерной направленности токсического действия «Феракрила», что позволяет рекомендовать эти показатели для клинического сопровождения в условиях применения лекарственной формы. Следует также отметить и то обстоятельство, что «Феракрил» в настоящее время используется как эффективное кровоостанавливающее средство при повреждении сосудов кожного покрова. Применение феракрила как кровоостанавливающего средства для паренхиматозных органов должно быть тщательно изучено.

Выводы. 1. Хирургическая губка «Феракрил» по своим токсическим свойствам относится к 3-му классу опасности (вещества умеренно опасные).

2. Хирургическая губка «Феракрил» обладает политропным токсическим действием и вызывает изменения метаболических (биохимических) показателей в крови и структурных в паренхиматозных органах (печень, почки), в легких и в головном мозге.

3. Для оценки возможности применения хирургической губки «Феракрил» на раневой по-

верхности внутренних органов необходимы дополнительные исследования.

Список литературы

1. *Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте* / Под ред. М.Ф.Савченкова, В.М.Прусакова. — Иркутск: из-во Иркутского гос. университета, 1990. — С. 174-175, 188–189, 181–184.

2. *Воронков М.Г., Анненкова В.З., Узрюмова Г.С. и др. Феракрил.* — Иркутск: Вост.Сиб.книжное изд-во, 1983. — 36 с.

3. *Каган Ю.С. Кумуляция. Критерии и методы ее оценки, прогнозирование хронических интоксикаций* // В кн. *Принципы определения предельно допустимых концентраций.* — М.: Медицина, 1970. — С. 49-76.

4. *Котловский Ю.В. О механизме гепатотоксичности акрилатов.* — Томск: Томский мед. институт, 1986. — Т. 4. — С. 107-112.

5. *Лабораторные методы исследования системы гемостаза* / Под ред. В.П.Балуды. — Томск, 1980. — С. 237-238.

6. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Под ред. В.В.Мельникова. — М.: Медицина, 1987. — С. 106-125.

7. *Лойт А.О., Савченков М.Ф. Профилактическая токсикология: Руководство для токсикологов-экспериментаторов.* — Иркутск: Изд-во Иркутского гос. университета, 1996. — С. 82-91.

8. *Меркулов Г.А. Курс патогистоморфологической техники.* — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.

9. *Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GDP). РД 64–126–91* / Под ред. Ю.В.Бурова, И.В.Березовской, Г.Н.Золотаревой и др. — М., 1992. — 76 с.

10. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.*

11. *Тарских М.М. Роль процессов перекисного окисления липидов биомембран и цитохрома P-450 в патогенезе отравления акрилатами.* — Томск: Томский мед. институт, 1988. — Т. 5. — С. 156-159.

Материал поступил в редакцию 07.11.07.

G.G.Yushkov, V.V.Benemanskiy, A.A.Gushchina, A.G.Yushkov
ABOUT TOXICOLOGY OF SURGICAL SPONGE «FERACRYL»

Angarsk State Technical Academy

The surgical sponge Feracryl is known as a hemostatic agent intended for external use. Along with it, its use is of interest in case of injuries and operations on internal organs. In this connection the necessity arose to study parameters of toxic effect posed by this preparation on the organism under conditions of experimental biological simulation.

ДИСКУССИИ И ОТКЛИКИ ЧИТАТЕЛЕЙ

УДК [613.6+615.9]:519.22/25.001.5

И.М.Трахтенберг¹, М.Н.Коршун², М.М.Коршун³, К.П.Козлов¹

ЕЩЕ РАЗ О СТАТИСТИЧЕСКОЙ ДОСТОВЕРНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ (ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ) ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАЗНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ*

¹*Институт медицины труда АМН Украины*

²*Комитет по вопросам гигиенического регламентирования МЗ Украины*

³*Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца МЗ Украины, Киев*

Статья возвращает читателя к дискуссии, которая имела место более двадцати лет назад в связи с адаптацией концепции пластичности показателей функционального состояния организма к задачам установления допустимых по медицинским показателям, т. е. обоснованных с токсиколого-гигиенических позиций, уровней воздействия вредных веществ в объектах внешней среды. В частности, в ней рассматриваются вопросы соответствия между статистической достоверностью сдвига показателей, вызванного токсическим воздействием, и его биологической значимостью, аргументируется необходимость дифференцированного подхода к оценке сдвигов показателей разной пластичности, анализируются последствия применения единого критерия ($p \leq 0,05$) такой оценки пластичности.

Ключевые слова: доверительный интервал, пластичность показателя, достоверность, гигиеническая значимость сдвига.

Соотношение между математически установленной достоверностью сдвигов средних значений показателей разной степени жесткости, обнаруживаемых в сопоставимых группах животных (например, «опыт—контроль»), и признаваемой (или отрицаемой) биологической значимостью этих сдвигов продолжает оставаться актуальным вопросом экспериментальной биологии и медицины. Прежде всего и в большей степени, оно интересует специалистов в области профилактической токсикологии, которые занимаются установлением безопасных уровней воздействия вредных факторов производственной и окружающей среды. Ведь признание вредным того или иного уровня воздействия химического фактора, т. е. оценка его как Lim_{ch} , влияет на величину ПДК как непосредственно (чем ниже Lim_{ch} , тем при прочих равных условиях ниже ПДК), так и опосредованно — за счет изменения зоны хронического действия (чем шире зона хронического действия, тем опаснее вещество и, следовательно, значение коэффициента безопасности должно быть больше).

Как категория статистики достоверность — это выраженная в понятиях вероятности уверенность, с которой судят о параметрах генеральной совокупности (\bar{x} и s) на основании выборочных данных (M и σ). Чем выше вероятность, с которой исследователь при анализе малой выборки стремится судить о генеральной совокупности (т. е. $p = 95, 99$ или $99,9\%$), тем большим является нормированное отклонение ($t = 1,96; 2,58$ и $3,29$ соответственно), и, следовательно, шире доверительный интервал при котором эта вероятность признается достаточной для такого суждения [1]. Применительно к задачам гигиенического нормирования достоверность — это вероятность наступления конкретного события — сдвига определенной направленности и интенсивности того или иного показателя состояния организма — в ответ на фиксированное по уровню и длительности воздействие нормируемого агента (сопоставление «опыт—контроль» или «до и после воздействия»). Вероятность — мера объективной возможности случайного события. Она колеблется от 0 (событие невозможное) до 1 (событие достоверное, единственно возможное). Тот уровень вероятности, который признается достаточным для суждения о достоверности статистического показателя, получаемого на основе выборочных данных, считается доверительной (внушающей доверие) вероятностью. Поскольку экс-

* Одновременно со статьей И.М.Трахтенберга и соавт. редколлегия сочла целесообразным опубликовать мнение одного из участников предыдущей дискуссии по данной проблеме Г.И.Сидорина

перимент осуществляется на малой выборке, а его результат переносится на генеральную совокупность, для устранения возможных непредсказуемых (в прямом смысле слова случайных) факторов признается, что конечный вывод нельзя сделать со 100%-ной вероятностью. В медико-биологических исследованиях в качестве доверительной, как правило, принимается вероятность $p = 95\%$. Если окажется, что $p > 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии различий между генеральными параметрами сравниваемых групп сохраняется; отвергнуть ее на 5% уровне значимости нет оснований. Это означает, что разница между выборочными показателями случайна. Если же $p \leq 0,05$, нулевая гипотеза опровергается на 5%-ном уровне значимости, т. е. с вероятностью $p \geq 0,95$ разница между выборочными показателями считается статистически значимой (достоверной). В то же время в работе [2] авторы предложили дифференцированный подход к выбору уровня доверительной вероятности при оценке отклонения показателей разной степени жесткости. Возникшая в связи с этим дискуссия [3-6] завершилась признанием того, что идея дифференцированного подхода к оценке гигиенической значимости сдвигов показателей в зависимости от их пластичности получила одобрение, но практические пути ее реализации нуждаются в дальнейшем обсуждении и уточнении. Этому и посвящено настоящее сообщение.

Для начала вернемся к соответствующей главе второго, переработанного и дополненного, издания коллективной монографии [7]. Приведем таблицу «Ориентировочных градаций степени отклонения различных показателей по значению « p » в том виде, как она представлена в упомянутом издании.

Таблица 1

Характер показателя	Тенденция к изменению	Изменение достоверно
Жесткий	$\leq 0,025$	$\leq 0,1$
Пластичный	$\leq 0,1$	$\leq 0,05$
Высокопластичный	$\leq 0,05$	$\leq 0,01$

Проанализируем информацию, содержащуюся в табл. 1. Для начала исправим техническую ошибку, допущенную в значении p для жестких «констант» при тенденции к изменению: «0,025» заменим на «0,25». О том, что это опечатка, свидетельствует как общая тенденция изменений значений p всех трех разновидностей показателей при переходе от тенденции к сдвигу к достоверному изменению, так и аналогичная таблица в первом издании коллективной монографии [8], где в соответствующем месте таблицы с тем же названием указано « $\leq 0,25$ ».

Содержащаяся в таблице информация отражает исключительно статистический подход к оценке достоверности сдвига показателей разной пластичности, причем подход, при котором изменение признается достоверным (т. е. единственно возможным при соблюдении условий испытаний) при разном значении вероятности для показателей разной пластичности — от жестких до высокопластичных. С чисто математических соображений для этого нет никаких оснований. Вероятность 95% равноприемлема для признания достоверным сдвига как жестких, так и высокопластичных констант, хотя эта вероятность будет достигнута для жестких констант при меньшей абсолютной разности между показателями «опыт-контроль», чем для высокопластичных. И в том, и другом случае речь идет о признании с 95%-ой вероятностью достоверным результата опыта, поставленного при соблюдении всех тех имевших место в прошлом условий, которые могут влиять на его результат. Единственное, о чем свидетельствует полученный результат, так это о том, что при полном повторении условий эксперимента в 95 случаях из 100 мы получим «на выходе» тот же результат, и это не зависит от жесткости констант. Следует согласиться с Е.И.Люблиной и Э.А.Дворкиным [3], которые акцентировали внимание на том, что «...статистическая проверка достоверности при разной вариабельности показателя каждый раз учитывает эту вариабельность», т. к. значение σ при этом входит в оценку ряда, изменяя — расширяя или сужая — доверительные границы средней величины. Однако вариабельность признака и пластичность характеризуемой им функции — не одно и то же, хотя в определенной степени правомерно признать, что высокопластичный показатель, как правило, более вариабельный, а вариабельность жесткого показателя гораздо меньше. Вариабельность — одна из форм проявления биологической изменчивости, заключающаяся в незначительных индивидуальных морфофункциональных различиях, наблюдаемых среди особей в пределах биологически однородной группы. Вариабельность проявляется при функционировании системы в привычных для нее внешнесредовых условиях, и чем в большей степени внешняя среда соответствует биологии вида, тем в большей степени выражена вариабельность тех или иных варьирующих признаков. При воздействиях, превышающих физиологические, биологическое разнообразие рано или поздно утрачивается, группа становится более однородной и, как следствие, менее устойчивой.

Термин «пластичность» многогранен и приобретает различный смысл в зависимости от об-

ласти его применения: пластичность глины, делающая ее удобным материалом для скульптора, пластичность артиста балета, открывающая возможность выразить в позе и движении эмоционально противоположные состояния – любовь и ненависть, радость и горе, и, наконец, в биологии (физиологии) пластичность функции, предполагающая возможность ее восстановления (возвращения к исходному состоянию) даже при условии значительного отклонения в ту или иную сторону от исходного (первоначального) состояния – все это разные понятие. П.К.Анохин [9] с одной стороны, считает пластичность «...повседневным средством организма к удерживанию постоянства его основных функций», в другом месте ставит знак равенства между пластичным и изменчивостью, когда говорит о процессах и механизмах, обеспечивающих конечный приспособительный эффект саморегуляции – в частности, концентрацию питательных веществ в крови. Физиологические особенности каждой саморегуляции зависят от того, насколько она является податливой на действие внешних или внутренних раздражителей, отклоняющих константный эффект. В то время, как одни константы не допускают (исключают) даже небольшие отклонения (т.н. жесткие константы), другие, наоборот, имеют довольно широкий диапазон пластичных изменений (т.н. пластичные константы), хотя и возвращаются к своему исходному уровню. «Золотым правилом» саморегуляции (нормы) П.К. Анохин назвал следующее положение: всякое отклонение от константного уровня какого-либо жизненного фактора служит толчком к немедленной мобилизации аппаратов, вновь восстанавливающих этот уровень. Т.к. именно жесткие константы отражают состояние жизненно важных органов и систем, то раннее включение механизмов их регуляции и обеспечивает константность жизненно важных показателей. Напротив, высокопластичные показатели отличаются лабильностью, допускают возможность значительных отклонений от исходного состояния (нормы) без развития признаков патологии и сохраняют способность вернуться к исходному состоянию.

Пластичность как свойство, присущее всему живому миру, отражает как способность живого к адекватной (по времени и интенсивности) реакции в ответ на внешнесредовое воздействие, так и восстановление (возвращение к исходному уровню) после прекращения воздействия (на практике благодаря эффекту тренировки может иметь место эффект на уровне более высоком, чем исходный, но этот вопрос не рассматривается в рамках данного сообщения). Применительно к реагированию отдельных органов и систем

различают высокопластичные, умеренно-пластичные и малопластичные (жесткие) показатели. Высокопластичные показатели (константы) характеризуются быстрой и значительной реакцией на относительное небольшое по интенсивности воздействие и быстрым возвращением к исходному состоянию. В противоположность этому жесткие реакции (показатели, константы) более инертны, достоверный сдвиг между показателями формируется при значительной интенсивности воздействия. Система регулирования высокопластичных констант допускает их широкие колебания в отличие от малопластичных констант, система регуляции которых носит жесткий характер, предполагает поддержание показателей на определенном относительно узком биологически значимом уровне. Таким образом, при «слабых» воздействиях жесткие константы не изменяются; для достижения сдвига этих констант воздействие должно быть достаточно сильным, чтобы преодолеть систему регуляции. В противоположность этому высоколабильные показатели существенно изменяются даже при достаточно «слабых» воздействиях. Именно поэтому доверительные границы среднего значения высокопластичных показателей целесообразно принимать максимально широкими (например, $t = 3,29$ при $p = 99,9\%$), а жестких – максимально узкими (например, $t = 1,65$ при $p = 90,0\%$ и $K \rightarrow \infty$) в обоих случаях. Следовательно, при оценке биологической значимости сдвигов необходим дифференцированный подход, учитывающий не столько вариабельность, сколько именно пластичность показателя.

Дифференцированные (в зависимости от пластичности показателей) значения p отражают различную биологическую значимость сдвигов: достоверный сдвиг жесткого показателя при одном и том же значении p несет в себе более серьезные медико-биологические последствия, чем такой же вероятности сдвиг пластичного показателя. Между тем оснований для такой биологической интерпретации данных о различных значениях p для показателей разной пластичности в таблице не содержится. Тем самым отсутствует «мостик» от результатов математической обработки данных к их биологической оценке.

Априорно согласимся с тем, что признание достоверности различия средних значений показателей сопоставимых групп с заданной вероятностью ($p = 90, 95$ или 99%) и признание биологической (гигиенической) значимости отличия тех же средних значений – положения в принципе различные и между собой связаны только «правилами игры». Хотя непосредственное использование математического аппарата для признания гигиенической значимости того или ино-

го сдвига в организме исключено, в своем подавляющем большинстве исследователи условились упомянутые выше различия при $p \leq 0,05$ признавать биологически значимыми и чем меньше значение p , тем выше биологическая значимость различия между средними сопоставимых групп животных. Однако, если биологическую значимость сдвига однозначно «привязать» к какому-то одному значению p (и даже к значениям p , которые варьируют в определенном диапазоне, например $0,01 \leq p \leq 0,05$), то биологи окажутся в «плёну» математики. Одним из подходов, использование которого позволит избежать такого «плёну», является учет разной степени жесткости констант, используемых в эксперименте для характеристики состояния подопытных животных.

Как известно, представление о константах разной жесткости было выдвинуто и развито П.К.Анохиным [9], а применительно к оценке сдвигов в организме, возникающих в ответ на внешнесредовые воздействия, наиболее полно исследовано и освещено в монографии [7], вышедшей под редакцией одного из авторов данной статьи. Одним из наиболее спорных и в то же время важных в методологическом отношении оказался вопрос о критериях отнесения констант к разной степени жесткости, т. к. умозрительные представления приводили к неоднозначным оценкам таких констант, как температура тела, рН крови, уровень артериального давления и т. д. По мнению авторов монографии [8], одним из показателей, который может найти широкое применение в биомедицинских исследованиях при классифицировании констант по степени жесткости, является коэффициент вариации – выраженное в процентах отношение среднего квадратического отклонения к средней арифметической, определяемое по формуле: $Cv = (\sigma/M) \cdot 100$ или $Cv = (\sigma \cdot 100)/M$, где: Cv – коэффициент вариации, σ и M – общепринятые статистические параметры. Авторами на основании данных литературы и материалов собственных исследований предложена следующая градация жесткости показателей: жесткие – $Cv \leq 10\%$, пластичные – $10\% < Cv \leq 40\%$, высокопластичные – $Cv > 40\%$. Правомерен вопрос: как соотносятся эти значения Cv с тем, что при нормальном распределении 99,7% вариант попадают в диапазон $M \pm 3\sigma$. Такое соответствие возможно в том случае, когда $M > 3\sigma$, т. е. $\sigma < M/3$. Другими словами, для нормально распределенной совокупности (и на этом мы особенно заостряем внимание читателя) σ не может быть больше $1/3 M$ (в противном случае появляются варианты с отрицательным значением) и следовательно Cv не может быть больше 33%, что требует корректировки ранее выдвинутого предложения, осо-

бенно в части пластичных и высокопластичных констант. С учетом сказанного выше для нормально распределенной совокупности вариант жесткими могут быть признаны константы со значениями $Cv \leq 10\%$, пластичными могут быть признаны константы со значениями Cv от 11 до 20% включительно и высокопластичными – со значениями $Cv \geq 21\%$.

Уточнение значений Cv для констант разной жесткости не исключает необходимости решения вопроса о соответствии между математически установленной достоверностью сдвига показателей и его биологической значимостью.

Таким образом, на повестке дня стоит вопрос: влияют ли, и если да, то как, разная степень «жесткости» показателей на:

- признание статистической достоверности сдвига показателей «опыт–контроль»;
- оценку биологической значимости сдвига показателей «опыт–контроль» при фиксированном (определенном, согласованном) значении p .

«Высокопластичные» показатели в норме и при внешнесредовых воздействиях характеризуются значительными колебаниями значений их вариант, что отражается на величинах « σ » (среднее квадратическое отклонение) и « m » (средняя ошибка среднего арифметического). Последние для малых выборок связаны равенством $m = \sigma/\sqrt{(n-1)}$. При значительных σ и m разница в показателях средних значений сопоставляемых групп животных (например, «контроль – опыт») должна быть также значительной, чтобы различие (сдвиг) оказалось статистически достоверным при заданном уровне вероятности. Таким уровнем в биологических экспериментах традиционно считается 95%-ый уровень вероятности, при котором статистически достоверное различие признается, как правило, биологически значимым. Итак, для признания биологически значимым сдвиг пластичного показателя должен быть более выраженным (большая разница в средних значениях показателей опыт-контроль), чем сдвиг жесткого показателя.

Напротив, «жесткие» показатели в норме (и при экзогенных воздействиях) характеризуются узким диапазоном колебаний их величин (значений вариант), что отражается на значениях σ и m – они относительно малы. При этом даже незначительные отличия среднеарифметических величин таких показателей в сопоставимых группах животных, которые еще формально не стали математически достоверными, уже могут быть биологически значимыми.

Если согласно достигнутой договоренности признать уровень вероятности 0,05 базовым для оценки достоверности (и гигиенической значи-

мости) сдвига условно средних по пластичности показателей функционального состояния организма, то для признания биологически значимой разницы в средних значениях жестких констант достаточен менее явный (менее резкий) сдвиг, отражением чего будет $p > 0,05$ (т. е. $p \rightarrow 0,1$), а для признания биологически значимой разности в средних значениях высокопластичных констант необходим более выраженный сдвиг, отражением чего будет $p < 0,05$ (т. е. $p \rightarrow 0,01$).

В таком случае для условно среднего по пластичности показателя значение $p > 0,05$ (т. е. 0,06 и т. д.) говорит о тенденции к достоверности сдвига. Предположим, что такого рода оценка допустима до $p = 0,1$, а уже $p > 0,1$ свидетельствует об отсутствии даже тенденции сдвига, т. е. отсутствии у него какой-либо биологической значимости и во внимание не принимается. А для жестких констант биологически значимым будут значения $p \leq 0,1$, хотя статистическая достоверность (как математическое выражение) может и отсутствовать ($p > 0,05$). Таким образом, для «средних» по пластичности констант достоверный сдвиг при $p \leq 0,05$ как правило, признается биологически значимым, т. е. в данном случае статистическая достоверность и биологическая значимость сдвига идут как бы параллельно. Для жестких показателей даже менее значительный сдвиг ($0,05 < p \leq 0,1$) может быть биологически значимым, в то время как для высокопластичных показателей биологически значимым может быть признан только более существенный сдвиг ($p \leq 0,01$).

В то же время для «жестких» показателей биологически значимый сдвиг может наступить при меньшей разности данных «опыт–контроль», что математически выражается большим значением p , т. е. биологически значимый эффект уже налицо, а математически (как для средних по жесткости показателей) он еще не наступил; а для «высокопластичных» показателей математически « p » уже вошла в диапазон достоверности, а биологического эффекта еще нет, т. к. должна быть более существенная разность между «М» опыта и контроля.

Итак, возвращаясь к изначальному посылу, можно заключить, что:

- для «средних» по жесткости показателей достоверность сдвига при $p \leq 0,05$ ассоциируется с его биологической значимостью;

- для жестких показателей сдвиг может быть признан биологически значимым при более высоких значениях p , чем математически установленная достоверность, т. е. в диапазоне p от 0,05 до 0,1;

- для «высокопластичных» показателей достижение традиционно достоверной разницы в

показателях не обязательно означает наступление биологически значимого сдвига; последний достигается только при $p \leq 0,01$.

Значения $p = 0,1$ для жестких и $p = 0,01$ – для высокопластичных показателей в большей степени являются теми пограничными значениями, которые свидетельствуют о высокой вероятности наступления биологически значимого сдвига соответствующих показателей. При одном и том же уровне значимости для признания достоверности сдвига разность между средними значениями жестких показателей должна быть менее значительна, чем для высокопластичных (пластичные показатели занимают промежуточное положение). При этом сдвиг жесткого показателя может быть биологически значимым еще до того, как приобретет статистическую достоверность, а сдвиг высокопластичного показателя становится биологически значимым при большем отличии сопоставляемых показателей, чем это требуется для признания статистической достоверности. В связи с этим предлагается следующая редакция таблицы, подводящая итог приведенным выше рассуждениям.

Таблица 2

Оценка биологической (гигиенической) значимости сдвига показателя различной степени пластичности

Степень пластичности показателя	Значения величины p для оценки биологически значимого сдвига	
	изменения биологически (гигиенически) значимы	тенденция к биологически значимому изменению
Жесткий (малопластичный)	$\leq 0,1$	$0,1 < p \leq 0,2$
Пластичный (умеренно)	$\leq 0,05$	$0,05 < p \leq 0,1$
Высокопластичный	$\leq 0,01$	$0,01 < p \leq 0,05$

Принципиальное отличие редакции табл. 2 от приведенной выше табл. 1 заключается в том, что указанные в ней значения p свидетельствуют не о достоверности сдвига средних значений сопоставляемых показателей, а о тех значениях p для констант разной жесткости (пластичности), при которых с высокой вероятностью обнаруживаемый сдвиг может быть признан биологически значимым. При этом диапазон различен для показателей различной степени пластичности. Правомерно поставить вопрос о возможных последствиях в случае несоответствия между степенью жесткости (пластичности) показателя и диапазоном значения p , при котором оценивается возможная биологическая значимость сдвига, т. е. ошибке той ситуации, когда сдвиг и

жесткого, и высокопластичного показателя оценивается по диапазону p , адекватному умеренно пластичному показателю, т. е. при $p \leq 0,05$.

Каковы же возможные последствия недоучета степени пластичности показателя при гигиенической оценке его сдвига? Если при оценке значимости сдвига показателя использовать значение $p \leq 0,05$, то в том случае, если показатель жесткий, фактический уровень фактора, вызвавшего статистически достоверный сдвиг, оказывается выше истинного Lim_{ch} , а гигиенический норматив, основанный на такой оценке, является неоправданно завышенным, не выполняющим свою функцию по защите здоровья экспонируемых. Если же показатель высокопластичный, то фактический уровень воздействующего фактора, вызвавший статистически достоверный сдвиг, оказывается ниже истинного Lim_{ch} , что приведет к необоснованному ужесточению гигиенического норматива. Первый вариант соответствует гиподиагностике, когда соблюдение гигиенического норматива не обязательно гарантирует безопасность, второй — гипердиагностике, когда еще безопасная фактическая концентрация признается опасной. С медицинских позиций риск гиподиагностики должен быть признан более опасным, т. е. руководствуясь $p \leq 0,05$, гораздо опаснее допустить ошибку при оценке значимости сдвигов жестких показателей, чем высокопластичных.

Требование адекватности между ответственностью принимаемого решения и используемым уровнем доверительной вероятности предполагает выбор высокого уровня последней при оценивании результатов особо ответственных исследований. Указанная ситуация должна учитываться при оценке жестких (малопластичных) показателей, биологическая значимость сдвигов которых выше, чем такой же интенсивности (по значению p) сдвига высокопластичных показателей.

При гигиеническом контроле проверяют гипотезу об отсутствии отклонений исследуемых показателей от нормальных или контрольных величин, и для повышения безопасности может быть оправданным увеличение риска отхода от этой гипотезы (например, до 15% вместо традиционных для многих прикладных задач уровня 5%) [10]. Нам представляется, что в качестве первого шага в этом направлении может рассматриваться заложенное в табл. 2 значение 10% в качестве уровня риска при оценке сдвига жестких показателей. Такой шаг соответствует общей тенденции совершенствования методических приемов установления безопасных уровней воздействия токсических веществ в окружающей среде, заключающейся в стремлении в первую очередь уменьшить ошибки гиподиагностики [11].

Таким образом, с позиций методологии установления допустимого уровня содержания химических факторов во внешней среде оправданным является дифференцированный подход к оценке биологической значимости изменений жестких, умеренно- и высокопластичных показателей, что предполагает предварительное распределение показателей на группы в зависимости от степени их жесткости. При этом признание высокопластичных показателей малоинформативными применительно к оценке сдвигов организма в ответ на токсическое воздействие, как это между прочим сделано в [2], не имеет под собой достаточных оснований. Более того, именно высокопластичные показатели, адекватно реагируя на изменения окружающей обстановки, обеспечивают адаптацию организма к внешнесредовым воздействиям, чем снижают уровень «давления» на жесткие константы. Тем самым повышается роль высокопластичных констант в оценке биологической значимости изменений показателей, используемых для оценки функционального состояния отдельных органов и систем при токсикологической оценке и гигиеническом нормировании внешнесредовых факторов.

Список литературы

1. **Лакин Г.Ф.** Биометрия. — М.: Высшая школа, 1980. — 293 с.
2. **Шефтель В.О., Сова Р.Е.** О выборе уровня доверительной вероятности при оценке степени отклонения показателей в токсикологическом эксперименте // Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1978. — № 12. — С. 36-38.
3. **Люблина Е.И., Дворкин Э.А.** По поводу двух статей, опубликованных в № 12 журнала за 1978 год // Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1979. — № 8. — С. 60-61.
4. **Трахтенберг И.М.** Проблема нормы и критериев оценки воздействия на организм факторов производственной среды // Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1980. — № 6. — С. 38-41.
5. **Трахтенберг И.М., Коршун М.М.** Итоги дискуссии по проблеме «биологическая норма» (к оценке критериев вредности химических воздействий) // Гигиена и санитария, 1981. — № 5. — С. 49-52.
6. **Люблина Е.И., Фролова А.Д., Дворкин Э.А., Лисман М.Б., Сидорин Г.И.** По поводу статьи И.М.Трахтенберга «Проблема нормы и критериев оценки воздействия на организм факторов производственной среды», опубликованной в журнале «Гигиена труда и профессиональные заболевания», 1980, № 6, с. 38. // Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1981. — № 5. — С. 59-60.
7. **Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / Под ред. И.М.Трахтенберга.** — М.: Медицина, 1991. — 208 с.

8. Проблема нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. — М.: Медицина, 1978. — 176 с.

9. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. — М.: Наука, 1980. — 196 с.

10. Ташкер И.Д. О статистических критериях и их использовании при гигиеническом контроле //

Гигиена и санитария, 1991. — № 12. — С. 85-87.

11. Ташкер И.Д. К проблеме установления безопасных уровней токсических веществ во внешней среде // Современные проблемы токсикологии, 2000. — № 2. — С. 49-53.

Материал поступил в редакцию 26.02.08.

I.M.Trakhtenberg¹, M.N.Korshun², M.M.Korshun³, K.P.Kozlov¹

ONCE AGAIN ON STATISTICAL CERTAINTY AND BIOLOGICAL (TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC) SIGNIFICANCE OF SHIFTS OF INDICES HAVING DIFFERENT PLASTICITY

¹Institute of Occupational Health, Academy of Medical Sciences of Ukraine

²Committee for Problems of Hygienic Regulation, Ministry of Health of Ukraine

³A.A.Bogomolts National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kiev

The article calls readers for getting back to discussions that took place about twenty years ago about adaptation of the concept of plasticity indices describing a functional state of the organism to purposes of setting medically allowable exposure levels of harmful substances to environmental systems. In particular, the article outlines issues of correspondence between statistical certainty of indices shifts induced by toxic exposure and their biological significance, justifies the necessity of differentiated approach to the evaluation of shifts of indices of different plasticity, analyses consequences of applying a single criterion ($p \leq 0,05$) to such an evaluation of plasticity.

УДК 615.9

Г.И.Сидорин

О СТАТЬЕ И.М.ТРАХТЕНБЕРГА И СОАВТОРОВ «ЕЩЕ РАЗ О СТАТИСТИЧЕСКОЙ ДОСТОВЕРНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ (ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ) ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАЗНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ»

ФГУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Роспотребнадзора, С.-Петербург

Автор на конкретных примерах показал, что при установлении гигиенических регламентов важнейшим моментом является выбор методов исследования, адекватных поставленной задаче, а статистический анализ и его логика являются лишь вспомогательным средством.

Ключевые слова: пластичность показателя, статистическая значимость, порог вредного действия.

Впервые тема выбора уровня доверительной вероятности при оценке степени отклонения показателей в токсикологическом эксперименте была поставлена более 27 лет назад в серии статей (В.О.Шефтель, Р.Е.Сова, 1978; И.М.Трахтенберг, 1980; И.М.Трахтенберг, М.Н.Коршун, 1981). В настоящий момент проблема повышения надежности гигиенических регламентов не потеряла своей актуальности в связи с тем, что все параметры токсичности, изложенные в документах по научному обоснованию ПДК химических веществ в воздухе рабочей зоны, являются наиболее объективными как при расчетах рисков причинения вреда здоровью работников от воздействия опасных факторов химической природы, так и для управления этими рисками.

Основная идея, выдвигаемая авторами, заключается в том, что все «показатели», исследуемые в токсикологических экспериментах с целью установления пороговых концентраций вредного действия при однократном и хроническом воздействии ядов, делятся на «жесткие», «пластичные» и «высокопластичные». При этом определяемые значения p , ранее рассматриваемые как «исключительно статистические» (т. е. для «жестких» показателей при $p \leq 0,1$ — изменение достоверно; при $p \leq 0,05$ — изменение достоверно для «пластичных» показателей и при $p \leq 0,01$ — достоверно для «высокопластичных»), в этой статье авторы уже рассматривают значения p как «принципиально отличные от вышеуказанных», и которые свидетельствуют не о досто-

верности сдвига средних значений сопоставляемых показателей, а характеризуют степень биологической значимости.

Возможные последствия недоучета степени пластичности, по мнению авторов, могут привести или к необоснованному завышению гигиенического норматива, т. е. гиподиагностике, или к гипердиагностике, когда еще безопасная фактическая концентрация признается опасной.

Следует отметить, что используемые в статье основные термины — «жесткие (малопластичные)», «пластичные (умеренно)» и «высокопластичные» показатели (константы) — несколько устарели. Поскольку при исследовании воздействия ядов на организм мы изучаем, главным образом, биохимические процессы, физиологические и физические состояния, то для их характеристики существуют такие понятия, как стационарность или лабильность процесса или состояния, непрерывность или дискретность протекания реакций и др. Устойчивыми (стационарными) (или «жесткими» по терминологии И.М.Трахтенберга и соавт.) могут быть показатели, характеризующие постоянство внутренних сред (например, рН крови, рН лимфы, температура тела, физиологические концентрации АТФ и т. д.). Нестационарными (или лабильными) — показатели состояния систем, обеспечивающих эту устойчивость (например, буферных систем, системы глутатиона, окислительно-восстановительных или редокс-систем, сопряженных с образованием энергопродукции, а также показателей ферментных систем, ответственных за детоксикацию и выведение ксенобиотиков и эндогенных субстратов и т. д.).

Стационарные показатели действительно могут быть устойчивыми для отдельного индивида, но вместе с тем отличаться большой вариабельностью применительно к популяции. Это обстоятельство в принципе не позволяет использовать их при определении пороговых доз и концентраций в токсиколого-гигиенических экспериментах, поскольку при неспецифическом механизме действия яда если и возникает изменение показателей стационарных состояний, то оно происходит с достаточно большой скоростью и только при воздействии доз и концентраций, близких к смертельным. При этом изменение других показателей (лабильных), свидетельствующих о первичных патологических изменениях, будут фиксироваться при значительно более низких концентрациях. Например, известно, что защита эритроцита от окислительных нагрузок играет особую роль в жизни этой клетки. Ф.И.Атауллаханов и соавт. [2] на эритроцитах доноров экспериментально показали, что «...система производства восстановителей обладает

практически пороговым поведением при возрастании окислительной нагрузки. До некоторого значения скорости система по степени восстановленности глутатиона находится практически в физиологическом состоянии и может существовать в этом состоянии повышенной окислительной нагрузки длительное время. Дальнейшее увеличение скорости окисления приводит к «срыву», уровень восстановленного глутатиона падает практически сразу до нуля. Это влечет за собой быстрое окислительное разрушение эритроцита». Однако если определять вредное действие яда на систему глутатиона по «отношению восстановленного глутатиона к окисленному», т. е. относительному показателю, то концентрацию близкой к пороговой вредного действия можно определить при более низких значениях действующей концентрации.

Кроме того, при сравнении двух выборок, для которых характерна индивидуальная устойчивость показателя (которая имеет, как правило, гетерогенный и сложный характер регуляции) при высокой популяционной вариабельности, считать изменения при воздействии химического фактора малой интенсивности (т. е. на уровне порогов вредного действия) при уровне значимости $p \leq 0,1$ явно недостаточными (неопределенными) даже для принятия или отрицания нулевой гипотезы (статистической значимости), и тем более для решения о биологической значимости изменений. На это мы указывали и ранее (Е.И.Люблина и соавт. [1]).

Специалист, осуществляющий планирование работы, должен хорошо себе представлять физико-химические свойства токсиканта, его токсикокинетику, механизм токсического действия, основные побочные эффекты. Очень часто исследователи используют биохимические методы, результаты которых не являются показателями вредного действия, а свидетельствуют лишь о наличии яда в организме или о приспособительных реакциях организма к воздействию яда, в лучшем случае — о том и о другом. Например, при воздействии нитрилов в качестве показателя порога вредного действия часто используют определение уровня роданидов в моче. Эта реакция хорошо изучена, и повышение роданидов свидетельствует о том, что нитрил диссоциирует в организме с образованием циан-иона, который относительно быстро связывается с тиосульфатом, а образующийся в результате практически нетоксичный тиоцианат (роданид) выводится с мочой. Достоверная разница между контрольной и подопытной группой ($p \leq 0,05$) в данном случае говорит только о наличии яда в организме и его активной детоксикации, т. е. адаптации к воздействию. По величине этого

показателя экспериментатор не может судить о степени вредности исследуемого вещества для организма, т. к. трудно определить потенциальные возможности этой защиты. Поэтому в таком случае необходимы дополнительные исследования, которые бы помогли принять однозначное решение о действии яда в исследуемой дозе или концентрации. Известно, что свободный циан-ион ингибирует цитохромоксидазу, ключевой фермент окислительно-восстановительных процессов в тканях, сопряженных с образованием энергии (АТФ). Если при действии какой-либо из испытываемых концентраций нитрила мы наблюдаем достоверное увеличение количества роданидов по сравнению с контролем с одновременным достоверным уменьшением активности цитохромоксидазы, мы можем сделать вывод о вредности данной концентрации, т. е. пороговости действия. Логика этого решения заключается в том, что если скорость диссоциации цианиона от молекулы нитрила превышает скорость его связывания в парное соединение (роданид), то свободный циан-ион, накапливаясь, инги-

бирует цитохромоксидазу, вызывая тем самым энергодефицит и его последствия в организме.

Этим примером мы хотим показать, что при установлении гигиенических регламентов важнейшим моментом является выбор методов исследования, адекватных поставленной задаче, а статистический анализ и его логика являются лишь вспомогательным средством.

Список литературы

1. *Люблина Е.И., Фролова А.Д., Дворкин Э.А. и др. По поводу статьи И.М.Трахтенберга «Проблемы нормы и критериев оценки воздействия на организм факторов производственной среды», опубликованной в журнале «Гигиена труда и профзаболевания», 1980 г., № 6, с. 38 // Гигиена труда и профзаболевания, 1981. — № 5. — С. 59-60.*

2. *Атауллаханов Ф.И., Витвицкий В.М., Жаботинский А.М. и др. Регуляторные характеристики метаболических систем и стабилизация относительных концентраций АТФ и восстановленного глутатиона в эритроцитах человека // Известия Академии наук СССР, серия биологическая, 1982. — № 3. — С. 406-418.*

Материал поступил в редакцию 05.03.08.

G.I.Sidorin

ABOUT THE ARTICLE BY I.M.TRAKHTENBERG ET AL. «ONCE AGAIN ON STATISTICAL CERTAINTY AND BIOLOGICAL (TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC) SIGNIFICANCE OF SHIFTS OF INDICES HAVING DIFFERENT PLASTICITY»

North-West Center for Hygiene and Public Health, St. Petersburg

It is shown on concrete examples that when setting hygienic regulations, the most important point is to select investigation methods adequate for a formulated goal and statistical analyses and their logic are only auxiliary means.

УДК 613.155.07

К.К.Сидоров

О ВОЗМОЖНОСТИ ГАРМОНИЗАЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

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

Рассмотрены особенности гармонизации российских и американских гигиенических нормативов содержания химических соединений для воздуха рабочей зоны.

Ключевые слова: гигиенические нормативы и стандарты, химические соединения.

В период интеграции Российской Федерации в мировую экономическую систему вопрос о гармонизации отечественных величин гигиениче-

ских нормативов содержания химических соединений в воздухе рабочей зоны с зарубежными стандартами приобретает особую значимость.

Исторически сложилось так, что отечественные ПДК противопоставлялись, главным образом, американским стандартам, поскольку обе страны имели и имеют наиболее объемные перечни нормативов, в обосновании которых лежат материалы как экспериментальных, так и эпидемиологических наблюдений за состоянием здоровья работающих, полученные на основе собственных оригинальных методических разработок.

В отличие от Российской Федерации, где действует единый перечень ПДК, гигиенисты и токсикологи США руководствуются, в основном, списками допустимого содержания веществ в зоне дыхания работающих, издаваемых NIOSH (Национальный институт по технике безопасности на производстве и гигиене труда) и ACGIH (Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов).

Возникает дилемма: на какие американские нормативные документы следует ориентироваться в процессе гармонизации нормативов? Перечень NIOSH содержит 677 [1], а перечень ACGIH – 734 [2] наименований химических соединений для воздуха рабочей зоны (сопоставление проведено по состоянию на 2005 г.), при этом только 284 вещества одновременно присутствуют в обоих сопоставляемых списках.

Общее количество отечественных нормативов (ПДК + ОБУВ) [8, 9] для химических веществ в воздухе рабочей зоны превышает количество американских стандартов в несколько раз, тем не менее в российских перечнях отсутствуют нормативы более чем для 40% соединений, нормированных в США [7]. В этой ситуации взаимное использование нормативов, а в случаях одновременного наличия ПДК и американских стандартов, их гармонизация становится весьма актуальной задачей.

В перечне NIOSH представлено химическое наименование вещества, его формула, номера CAS¹, DOT², RTECS³, синонимы и торговые марки. Для большинства соединений приведены коэффициенты конверсии для пересчета концентраций, выраженных в ppm, в традиционные мг/м³. В разделе физико-химических свойств представлена информация о молекулярной массе, температуре кипения и вспышки, потенциале ионизации, давлении паров, верхнем и нижнем пределах воспламенения и др. показателях.

¹ – CAS (Chemical Abstracts Service) – идентификационный номер химического соединения службы химических рефератов американского химического общества

² – DOT (Department of Transportation) – Министерство транспорта

³ – RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) – регистр токсических эффектов химических веществ

Дается ссылка на наличие аналитического метода контроля за содержанием вещества в воздухе. Указаны СИЗ для кожи, глаз и органов дыхания. Представлены симптомы интоксикации и органы-мишени, меры первой помощи при контакте с веществом при вдыхании, проглатывании, попадании в глаза и на кожу.

Печень ACGIH, в отличие от перечня NIOSH, менее информативен: отсутствуют номера RTECS и DOT, не приведены основные физико-химические свойства соединений, нет данных о методах контроля за содержанием веществ в воздухе, СИЗ, мерах первой помощи и т. д. Структура перечня нормативов TLV ACGIH была рассмотрена нами ранее [10].

Сами стандарты допустимого содержания веществ в воздухе представлены 2-мя видами величин: REL – рекомендуемый уровень воздействия и PEL – допустимый уровень воздействия. REL и PEL могут быть приведены в виде:

а) TWA – средневзвешенная во времени концентрация для 10-часового рабочего дня и 40-часовой трудовой недели;

б) STEL – максимальная концентрация, воздействию которой человек может подвергаться не более 15 мин в течение рабочей смены. Значения STEL устанавливаются для веществ, способных вызывать острые отравления.

в) C (ceiling) – «потолочная» концентрация, превышение которой не допускается даже при краткосрочных воздействиях. Однако это условие действует в тех случаях, когда возможен мгновенный контроль концентраций в воздухе, при отсутствии надлежащего контроля допускается длительность отбора проб до 15 мин.

В отличие от REL, имеющего, как было упомянуто выше, рекомендательный статус от NIOSH, величина PEL, устанавливаемая OSHA*, соответствует федеральному стандарту 29 CFR 1910.1000. Значения PEL OSHA рассчитаны на 8-часовое воздействие в течение рабочей смены при 40-часовой неделе, также как и российские ПДК.

Обращают на себя внимание различия в продолжительности рабочего дня для значений PEL и REL. Они возникли в период энергетического кризиса 70-х годов прошлого века, когда значения REL были установлены для условий работы по 10 ч в смену на протяжении 4 дней в неделю при сохранении 40 часовой трудовой недели. Однако, по мнению OSHA и NIOSH, эти различия не существенны [3].

NIOSH и ACGIH не однозначно оценивают канцерогенный эффект отдельных соединений.

* – OSHA (Occupational Safety and Health Administration) – администрация профессионального здоровья и безопасности

**Сопоставление американских и российских нормативов
для некоторых химических соединений в воздухе рабочей зоны, мг/м³ [1, 2, 4, 5]**

Соединение, № CAS	TLV (ACGIH)		PEL (OSHA)		REL (NIOSH)		NIOSH	Российская Федерация		
	TWA	STEL	TWA	STEL	TWA	STEL	IDLH	ПДК	АПВ	Экстремаль- ные условия по Р.2.2.2.2006-05
Водорода пероксид 7722-84-1	1,4	-	1,4	-	1,4	-	104	0,3 ⁺	80 ^{10'} 50 ^{30'} 30 ^{60'}	15
Диметилгидразин несимметричный (гептил) 57-14-7	0,02 (нео- пла- зия)	-	1 (ко- жа)	-	-	C 0,15 ^{60'}	37 (кан- цероген)	0,1 ⁺	6 ^{5'} 2 ^{15'} 0,8 ^{60'} 0,3 ^{240'} (для ликвидато- ров)	5
Пентаборан, 19624-22-7	0,01	0,03	0,01	-	0,01	0,03	2,6	0,01	13 ^{60'} 4 ^{240'}	0,5
Фтор, 7782-41-4	1,5	3	0,2	-	0,2	-	39	0,03 ⁺	1 ^{15'} 0,5 ^{60'}	1,5

Примечание: C – ceiling; ⁺ – при работе требуется специальная защита кожи и глаз

NIOSH считает канцерогенами 114 веществ из 677 нормированных, ACGIH – 44 из 744, для которых установлены TLV. Из 284 соединений, одновременно содержащихся в сопоставляемых перечнях, 43 вещества отнесены NIOSH к группе канцерогенов и только 12 веществ признаны таковыми (с разной степенью активности) ACGIH.

При этом, мнение экспертов NIOSH и ACGIH по оценке канцерогенности совпали для 8 соединений (акриламид, бензол, бутадиев, монохлордиметиловый эфир, оксиды пропилена и этилена, тетрахлорметан и формальдегид).

Различие в подходах к оценке канцерогенной активности веществ вызвано использованием разных классификаций канцерогенного эффекта. По этой причине OSHA отказалась от введения специальных пометок в перечне нормативов о канцерогенной опасности нормируемых соединений, а также в связи с тем, что для веществ с доказанной канцерогенностью разрабатываются специальные стандарты согласно федеральным законам США. При наличии подозрений о канцерогенности веществ OSHA включает их в перечни в качестве PEL при условии, что для таких соединений будут также разработаны специальные стандарты.

Особый информационный интерес представляет наличие в перечне NIOSH значений IDLH, поскольку такие величины отсутствуют в перечнях нормативов ACGIH и Российской Федерации. Считается, что IDLH является своеобразным ориентиром загрязнения воздуха рабочей зоны при чрезвычайных ситуациях, например при химических авариях. IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) – концентрация вещества непосредственно опасная для жизни и здоровья человека. Без использования СИЗ ор-

ганов дыхания и кожи, без угрозы возникновения симптомов поражения и необратимых эффектов для здоровья рабочие смогут покинуть зону аварии, пребывая в ней не более 30 мин.

Близкие по понятиям к IDLH величины АПВ (аварийные пределы воздействия) для отдельных соединений содержат некоторые отечественные публикации [4]. Опасные (экстремальные) условия труда, при которых превышение ПДК может привести к острому, в т.ч. и смертельному отравлению, представлены в Р 2.2.2006-05 [5].

В качестве иллюстрации изложенного в табл. приведены величины стандартов NIOSH, OSHA и ACGIH для некоторых соединений. Для полноты информационной картины дополнительно даны величины ПДК и АПВ, установленные для воздуха рабочей зоны в Российской Федерации. Даже столь малочисленные примеры дают некоторое представление о разбросе величин нормативов как внутриамериканских, так и в сравнении их с отечественными ПДК.

Так что же затрудняет процесс гармонизации нормативов? Прежде всего это различие в научных принципах, заложенных в методологию обоснования нормативов США и России.

С.М.Новиков и Л.Н.Семеновых [7], анализируя особенности методологии установления нормативов промышленных веществ, принятой в США, в сравнении с российскими принципами обоснования ПДК, пришли к выводу о том, что «... взаимное использование нормативов этих стран затруднено. В каждом конкретном случае необходим сравнительный анализ первичных материалов, положенных в основу обоснования гигиенического стандарта, с учетом особенностей методологии регламентации химических соединений, принятой в России и США». Эту пози-

цию разделяет Б.А.Кацнельсон [6], считающий, что «... до тех пор пока существует... принципиальное расхождение, едва ли стоит рассчитывать на полное слияние американских и российских регламентов».

Не касаясь анализа методологических причин, лежащих в основе различий американских стандартов и отечественных нормативов (интересующиеся могут ознакомиться с ними в работах [6, 7 и др.], следует отметить, что не только особенности методологии нормирования веществ не позволяют провести тотальную гармонизацию нормативов. Приходится учитывать также особенности условий труда и технологических процессов, характерных для обеих стран. Об этой особенности (при возможном заимствовании нормативов США) предостерегает ACGIH в каждом из выпусков перечней TLV.

И хотя гармонизация (согласование) не есть тождество, стремиться к сближению величин нормативов (где это приемлемо) следует уже сегодня, не дожидаясь возможного нивелирования методологических разногласий. При этом не должен игнорироваться богатейший отечественный экспериментальный и эпидемиологический материал, накопленный поколениями промышленных токсикологов и гигиенистов труда в деле профилактики профессиональных заболеваний химической этиологии.

Список литературы

1. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication № 2005–149.
2. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH. Signature Publications, 2005. – P.1–100.

3. OSHA. 29 CER Part 1910. Air contaminants // *Ibid*, 1989. – V. 54. – P. 2332-2960.

4. Справочник по токсикологии и гигиеническим нормативам (ПДК) потенциально опасных химических веществ. – М.: ИзДАТ, 1999. – 272 с.

5. Р 2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 142 с.

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

7. Новиков С.М., Семеновых Л.Н. Особенности методологии установления предельно допустимых уровней воздействия промышленных вредных веществ, принятой в США // *Гигиена и санитария*, 1994. – № 2. – С. 25-30.

8. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.1313–03. – М.: РПОХВ, 2003. – 268 с.

9. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.2308–07. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 59 с.

10. Сидоров К.К. Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH): вчера и сегодня // *Токсикологический вестник*, 2006. – № 5. – С. 38-41.

Материал поступил в редакцию 21.02.08.

К.К.Сidorov

ABOUT A POSSIBLE HARMONIZATION OF DOMESTIC AND FOREIGN HYGIENIC NORMS FOR CONCENTRATIONS OF HARMFUL COMPOUNDS IN OCCUPATIONAL AIR

Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Rospotrebnadzor, Moscow

Are examined specificities of harmonization of Russian and American norms for concentrations of harmful compounds in occupational air.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (092 Трахтенберг)

ИСААК МИХАЙЛОВИЧ ТРАХТЕНБЕРГ. ШЕСТЬ ДЕСЯТИЛЕТИЙ НАУЧНОГО ТВОРЧЕСТВА

Академик АМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заслуженный деятель нау-

ки и техники Украины, лауреат Государственной премии в области науки и техники, лауреат

двух академических премий АМН Украины по профилактической медицине **Исаак Михайлович Трахтенберг** – один из ведущих украинских ученых в области профилактической медицины, токсикологии и медицинской экологии. С его именем связана разработка ряда общегигиенических проблем охраны производственной и окружающей среды от химических загрязнителей, теории их гигиенического нормирования, обоснование принципов и методов экспериментального изучения потенциально опасных химических веществ как вредных факторов малой интенсивности.

В 1940 г. И.М.Трахтенберг поступает в Киевский государственный университет на филологический факультет, после завершения первого года обучения переводится в Киевский медицинский институт им. академика А.А.Богомольца – старейший вуз Украины. Первые годы обучения совпали с тяжелыми годами войны и эвакуации. Закончив с отличием в 1946 г. Киевский медицинский институт им. О.О.Богомольца, И.М.Трахтенберг поступает в аспирантуру при кафедре гигиены труда, где начинает свою исследовательскую и педагогическую деятельность под руководством известного гигиениста, в дальнейшем академика АМН СССР Л.И.Медведя. Результаты проведенных аспирантом исследований со временем были обобщены (1950 г.) в кандидатской диссертации «К токсикологии органических соединений ртути – этилмеркурфосфата и этилмеркурхлорида». В 1964 г. И.М.Трахтенберг успешно защищает докторскую работу на тему «Микромеркуриализм как гигиеническая проблема» и в скором времени после защиты избирается на должность профессора кафедры. В 1966 г. ему присваивают ученое звание профессора.

Одним из основных направлений научных исследований И.М.Трахтенберга явилась разработка проблемы влияния на организм экзогенных факторов малой интенсивности. Еще в 1964 г. по его инициативе выходит коллективный труд под названием «Вопросы промышленной и сельскохозяйственной токсикологии». В конце шестидесятых годов выходит в свет монография И.М.Трахтенберга «Хроническое воздействие ртути на организм», получившая широкое признание в стране и за рубежом. И.М.Трахтенберг одним из первых отечественных гигиенистов и токсикологов отреагировал на появление в окружении человека такого опасного фактора как полимеры. Последние начали широко внедряться в промышленное производство, строительство и быт благодаря сочетанию в них чрезвычайно ценных свойств – малого удельного веса, гидро-, термо- и вибростойкости, зна-

чительной механической прочности. И одним из весьма продуктивных шагов в этом направлении явилась коллективная монография под редакцией И.М.Трахтенберга «Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов». Здесь же на кафедре он проводит и исследования по вопросам физиологии умственного труда, изучению механизма «сеченовского феномена», взаимосвязи утомления и восстановления, по итогам опубликовано ряд работ в «Физиологическом журнале», «Бюллетене экспериментальной биологии и медицины», а так же издана монография «Гигиена умственного труда» (1971 г.). В 1970 г. в соавторстве с членом-корреспондентом АМН СССР Г.Х.Шахбазяном вышел в свет учебник «Общая гигиена труда».

Пройдя в стенах Киевского мединститута путь от аспиранта до профессора, в 1972 г. И.М.Трахтенберг переходит на исследовательскую работу в Киевский НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ Украины (сейчас – ГУ «Институт медицины труда АМН Украины»), и весь его дальнейший научный путь связан с этим известным учреждением. Здесь он организовал и возглавил лабораторию промышленной токсикологии и гигиены труда при использовании химических веществ. Коллектив лаборатории под его руководством вот уже более 35 лет успешно разрабатывает актуальные проблемы медицины труда, профилактической токсикологии, медицинской экологии. В деятельность лаборатории с самого начала был заложен принцип органичного сочетания постановки эксперимента на животных с гигиеническими наблюдениями непосредственно в условиях производства.

В институте медицины труда И.М.Трахтенберг продолжил экспериментально-токсикологические и клинко-гигиенические разработки проблемы «ртутной безопасности». Результаты этих многолетних исследований обобщены в значительном количестве публикаций, а также в новой монографии «Ртуть и ее соединения в окружающей среде» (1992 г.). В проблеме микромеркуриализма акценты сместились в сторону изучения влияния ртути и ее соединений как глобальных загрязнителей окружающей среды, т. е. в сферу медицинской экологии.

Закономерным явился дальнейший переход этих исследований от изучения действия низких концентраций ртути к изучению влияния на организм тяжелых металлов – свинца, кадмия, кобальта, хрома, меди. С учетом реальной ситуации, которая сложилась во многих регионах Украины после аварии на ЧАЭС, на первый план вышли вопросы комбинированного действия тяжелых металлов и радиации.

С именем И.М.Трахтенберга связан также круг вопросов по разработке проблемы нормы в профилактической токсикологии. Главная сложность, с которой ученые регулярно сталкиваются, это оценка сдвигов, возникающих в организме при воздействии разных факторов внешней среды. Результаты этих исследований опубликованы в ряде научных монографий, одна из которых — «Показатели нормы лабораторных животных в токсикологическом эксперименте» (1978 г.) — в дальнейшем (1984 г.) была издана за рубежом. Развитием этого направления научной деятельности И.М.Трахтенберга явилась коллективная монография, вышедшая под его редакцией, «Основные показатели физиологической нормы человека» (2001 г.). По общим и частным проблемам токсикологии, гигиены и медицинской экологии И.М.Трахтенбергом опубликовано более 400 работ, из которых 20 — монографии и руководства. Среди них «Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей» (1987 г.), «Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система» (1992 г.), «Тяжелые металлы во внешней среде: гигиенические и экологические аспекты» (1995 г.).

Возглавляемый И.М.Трахтенбергом коллектив откликнулся на проблему возрастной токсикологии. Результаты нашли отражение в коллективной монографии «Очерки возрастной токсикологии», вышедшей на украинском и русском языках (2005, 2006 гг.). В самое последнее время ученый и его сотрудники посвятили свои исследования поиску и обоснованию новых принципов экспериментального изучения ксенобиотиков с помощью альтернативных методов и в этом году вышла в свет монография «Альтернативные методы и НСТ-системы».

Как ученого Исаака Михайловича отличает чувство нового. Именно это обусловило его активную позицию относительно разработки идеи геогигиены, которая была выдвинута и обоснована Н.В.Лазаревым.

Отражением этой составляющей научной черты И.М.Трахтенберга явился его интерес в последние годы к использованию альтернативных методов в токсикологии — как профилактической, так и лекарственной. Это нашло свое воплощение в монографии «Лекарственная токсикология. Альтернативные методы и тест-системы», вышедшей в свет под его редакцией в 2006 г.

Ученого отличает активная общественная позиция и плодотворная научно-организационная работа. На него в разные годы были возложены обязанности главного внештатного специалиста по профилактической токсикологии МЗ Украины, председателя комиссии по науке Правле-

ния Украинского научного общества гигиенистов, члена специализированных советов по защите диссертаций при институте медицины труда АМНУ и институте фармакологии и токсикологии АМНУ, члена редколлегий и редакционных советов ряда международных и отечественных периодических изданий. Активно его участие в работе Комитета по вопросам гигиенической регламентации МЗ Украины, в Фармкомитете МЗ Украины (ныне Государственного фармакологического центра).

На рубеже тысячелетий раскрылся литературный талант автора в жанре научной публицистики и мемуаристики. Его трилогия «Запоздалые заметки» (2000, 2001, 2002 гг.) собрала немало откликов, при этом и от наших земляков, проживающих за рубежом. И это не удивительно. На страницах его мемуарных записок читатель встречается с выдающимися деятелями отечественной медицины, может ощутить остроту проблем ликвидации санитарных последствий войны, борьбы за приоритет профилактического направления в здравоохранении.

Юбилея отличает бескомпромиссная гражданская позиция и общественная активность. Они ярко проявляются в многочисленных выступлениях на страницах периодических общественно-политических изданий, которые посвящены острым проблемам общественной жизни, проблемам организации науки и подготовки научных кадров. Усовершенствованию деятельности ВАК Украины, воспитанию молодежи на примерах жизни выдающихся деятелей медицинской науки и практического здравоохранения.

Ему свойственны высокая трудоспособность, требовательность к себе и сотрудникам, увлеченность делом; он образец обязательности, доброжелательности, скромности. Как творческий лидер коллектива И.М.Трахтенберг высоко ценит активность и самостоятельность мысли сотрудников, умение их доказательно обосновывать свою позицию и в то же время прислушиваться к благожелательным советам и замечаниям коллег и оппонентов.

В своих публицистических очерках И.М.Трахтенберг неоднократно ссылается на признанного гуманиста, известного врача и философа Альберта Швейцера, один из советов которого звучит так: «Для людей, которым перевалило за 60, у меня есть один рецепт: много работать и — еще больше работать». Именно такой примечательный совет воспринял Исаак Михайлович и сегодня продолжает неизменно ему следовать. Это позволяет ему плодотворно сотрудничать с токсикологами и фармакологами, гигиенистами и экологами, успешно готовить научные кадры,

умело сочетать исследовательскую работу с педагогической (Киево-Могилянская академия, Соломонов Университет). В связи с личностью ученого нельзя не упомянуть о деятельности Исаака Михайловича в качестве председателя Клуба творческой интеллигенции имени академика В.В.Фролькиса. Деятельность И.М.Трахтенберга как председателя клуба — лучшая память и дань своему другу, выдающемуся ученому — физиологу и геронтологу В.В.Фролькису.

Незаурядный ученый, активный общественный деятель, умудренный опытом научный руководитель Исаак Михайлович встречает свой славный юбилей, знаменующий 60 лет научного творчества, окруженный друзьями, преданными учениками, почитателями его таланта. Так пожелаем же юбиляру «Так держать!»

*Академик АН и АМН Украины Ю.И.Кундиев
к.м.н. М.Н.Коршун*

Материал поступил в редакцию 07.10.08.

Редколлегия «Токсикологического вестника», Правление Всероссийской общественной организации токсикологов поздравляют Исаака Михайловича Трахтенберга с юбилеем, желают ему здоровья и творческого долголетия.

НЕКРОЛОГ

удк 615.9 (095 Бабаян)

БАБАЯН ЭМИЛЬ АРТАШЕСОВИЧ (1933–2008)

16 сентября 2008 г. на 76-ом году жизни после тяжелой и продолжительной болезни скончался кандидат медицинских наук, профессор **Эмиль Арташесович Бабаян**, заведующий отделом токсикологии НИИ гигиены и профзаболеваний МЦ «Канакер-Зейтун» (Ереван, Республика Армения).

Э.Бабаян родился 20 мая 1933 г. в Ереване. В 1950 г. окончил среднюю школу и в том же году поступил на санитарно-гигиенический факультет Ереванского медицинского института, который окончил в 1956 г. В период с 1956 по 1957 гг. работал главным врачом Спитакской районной СЭС, после чего до 1959 г. работал в той же должности в Каджаранской СЭС. С 1959 по 1963 гг. работал в НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ АрмССР научным сотрудником, а с 1964 г. в Армянской республиканской СЭС заведующим отделом гигиены труда. В 1964 г. поступил в ординатуру Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, которую закончил в 1966 г. С 1966 по 1971 гг. работал в Разданском НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ АрмССР руководителем лаборатории промышлен-



ленной токсикологии. Кандидат медицинских наук с 1966 г.

Э.А.Бабаян с 1971 г. до конца своей жизни заведовал лабораторией промышленной токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Он автор более чем 250 научных работ, посвященных вопросам гигиены труда в химической промышленности и цветной металлургии, токсикологии новых химических веществ, а также общим вопросам промышленной токсикологии и экологии.

Результаты многих работ, выполненных Э.Бабаяном и его сотрудниками, нашли широкое применение в общесоюзном масштабе. Обоснованы и утверждены ПДК многих химических веществ в воздухе рабочей зоны, разработаны санитарные правила для фабрик по обогащению руд черных, цветных и редких металлов, предприятий по производству меди и молибдена, а также предприятий, выпускающих клеи и латексы.

Э.А.Бабаян участник ряда международных совещаний по линии ВОЗ и ЭВ, а также двусторонних встреч со специалистами зарубежных стран. Он выполнял большую работу по под-

готовке научных кадров. Под его руководством были подготовлены и защищены 12 кандидатских диссертаций, прошли подготовку три стипендиата ООН из развивающихся стран. Лаборатория руководимая Э.Бабаяном, стала одним из научных центров бывшего Советского Союза в области токсикологии и в составе Советского токсикологического Центра Международного регистра потенциально токсичных химических веществ, участвовала в осуществлении программы ООН по профилактической токсикологии.

Многочисленные ученики Э.Бабаяна своими научными достижениями продолжают его дело в России, Чехии, США и др. странах.

Начиная с 1983 г. и до конца своей жизни Э.А.Бабаян был председателем Правления общества токсикологов Армении, а с 1993 г. дей-

ствительным членом Американской Ассоциации промышленной гигиены. Учитывая большие заслуги при подготовке кадров, в 2007 г. ему присвоено звание профессора.

Эмиль Арташесович Бабаян отличался большой эрудицией, доброжелательностью к окружающим, пользовался уважением и любовью как сотрудников, так и коллег.

Светлая память о Э.А.Бабаяне, крупном ученом, мудром и добром человеке сохранится в сердцах его учеников и сотрудников.

Армянское научно-медицинское общество токсикологов

НИИ гигиены и профзаболеваний МЦ «Канакер-Зейтун»

Правление Всероссийской общественной организации токсикологов



СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ

УДК 614.878(063)

6-ая СЕССИЯ МЕЖПРАВИТЕЛЬСТВЕННОГО ФОРУМА ПО ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ 15–19 сентября 2008 г., Дакар, Сенегал

15–19 сентября 2008 г. в Дакаре (Сенегал) состоялась 6-ая сессия Межправительственного форума по химической безопасности (МФХБ), в работе которого приняли участие более 300 делегатов от 67-ми государств, ряда международных и научных организаций, деловых кругов и общественных организаций. В состав российской делегации вошли представители Роспотребнадзора и МИД России.

Девизом 6-ой сессии Форума явилось Глобальное партнерство в деле обеспечения химической безопасности для реализации целей на 2020 г. состоящее в том, чтобы производимые и используемые химические вещества оказывали минимальное воздействие на здоровье людей и окружающую среду.

МФХБ был учрежден в 1994 г. в соответствии с рекомендацией Конференции ООН по окружающей среде и развитию, состоявшейся в 1992 г.) и является в настоящее время одним из мировых мозговых центров по выявлению и постановке задач для решения проблем в области химической безопасности, требующих совмест-

ного решения правительственных, неправительственных организаций, промышленности, научных учреждений, частного сектора, осуществляя функции связующего звена между развитыми странами, развивающимися странами и странами с переходной экономикой.

В повестку дня Форума были внесены следующие вопросы: будущая роль и функции МФХБ; оценка и регулирование рисков, связанных с разработкой и применением нанотехнологий и наноматериалов; замена чрезвычайно и высоко опасных химических веществ на более безопасные; трансграничное перемещение промышленной продукции и отходов, содержащих свинец и кадмий; экологически обоснованные меры борьбы с сельскохозяйственными вредителями и переносчиками опасных заболеваний.

Некоторые традиционные страны-доноры (кроме Германии, Великобритании, Франции, Австрии и Швейцарии) предпочли не направлять своих официальных представителей на сессию МФХБ, что может быть объяснено переходом ряда направлений деятельности МФХБ к

Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ) – руководящему органу Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ-SAICM), в первую очередь это касается участия в данном сотрудничестве развивающихся стран и стран с переходной экономикой, интересы которых широко представлены в МФХБ.

Недостаток донорских средств поставил под угрозу дальнейшее существование МФХБ в его первоначальном виде. После напряженных дебатов между представителями ряда развитых стран, стремящихся к минимизации влияния Форума, с одной стороны, и развивающихся стран и стран с переходной экономикой, выступающих за сохранение существующего мандата МФХБ, с другой стороны, было принято решение трансформировать МФХБ в консультативный орган Международной конференции по регулированию химических веществ при сохранении открытого статуса Форума и возможности определять свою повестку для разработки проблем, требующих глобального решения, и представить это предложение на утверждение второй сессии Международной конференции по регулированию химических веществ, которая состоится в мае 2009 г.

Наиболее напряженно проходили заседания рабочей группы по нанотехнологиям и наноматериалам. Мнения сторон разделились на сторонников и противников необходимости разработки международного режима безопасного обращения с наноматериалами промышленного производства. В результате невозможности достижения консенсуса было рекомендовано продолжить изучение потенциальной опасности наноматериалов на всем протяжении их жизненного цикла, стремиться минимизировать риск для персонала, занятого в производстве наноматериалов, а также для наиболее уязвимых групп населения, используя при этом предупредительный (профилактический) принцип. При участии российской делегации в текст рекомендаций было внесено предложение о необходимости маркировки товаров, содержащих наноматериалы промышленного производства, в целях информирования пользователей о потенциальной опасности данных продуктов, а также информировать конечного потребителя о характеристиках наноматериалов и потенциальных рисках путем включения соответствующей информации в паспорта безопасности. Против данного предложения выступили представители Вели-

кобритании и Германии, однако, под давлением большинства делегаций, поддержавших эту инициативу, они сняли свои возражения. Рекомендации Форума будут представлены на 2-ой Международной конференции по регулированию химических веществ в мае 2009 г. для принятия дальнейших действий.

По проблеме альтернативных веществ приняты рекомендации о необходимости содействовать широкой замене опасных веществ менее опасными, идентифицировать наиболее опасные вещества (канцерогены, мутагены, эндокринные разрушители, стойкие, биоаккумулирующие и токсичные вещества) и ввести их в международную легко доступную базу данных по опасным свойствам существующих химических веществ; разработать международный портал по широкому набору потенциальных заменителей; поддерживать путем оказания технической и административной помощи в использовании альтернативных веществ и методов в развивающихся странах и странах с переходной экономикой.

По вопросу трансграничного перемещения промышленной продукции и отходов, содержащих свинец и кадмий, путем торговых связей, а также по вопросу производства красок, не содержащих свинец, не удалось достигнуть консенсуса. Принято решение продолжить изучение и согласование позиций по данной проблематике, исходя из общих решений по снижению риска производства и применению химических веществ.

В отношении сельскохозяйственных вредителей и переносчиков опасных заболеваний было отмечено, что несмотря на принятые международные рекомендации, продолжается широкое использование пестицидов, особенно в развивающихся странах и странах с переходной экономикой, при этом создаваемые ими риски усугубляются в условиях глобального потепления. Форум рекомендовал правительствам и другим заинтересованным сторонам следовать стратегии снижения использования пестицидов, продолжить изучение и применение экологически обоснованных комплексных мер по борьбе с сельскохозяйственными вредителями и переносчиками опасных заболеваний с акцентом на программы по уменьшению негативных последствий применения инсектицидов.

Результаты работы Форума будут доложены на 2-ой Международной конференции по регулированию химических веществ в 2009 г.

Президентом МФХБ на период до следующей сессии МФХБ был избран представитель Сенегала

ла, директор экологических учреждений Сенегала г-н Чейк Ндиауе Сила. Вице президентами были избраны по рекомендации соответствующих региональных совещаниях представители пяти регионов мира. Был также сформирован состав Постоянного комитета Форума, осуществляющего работу в период между сессиями. От региона Центральной и Восточной Европы в него были избраны представители Литвы и России.

В целом итоги 6-ой сессии МФХБ свидетельствуют о сохранении его значимости как универсального международного механизма для иден-

тификации и поиска путей устранения угроз в области обеспечения химической безопасности. В этой связи представляется очевидным, что дальнейшая активизация участия России в работе МФХБ будет способствовать решению вопросов химической безопасности на национальном уровне, а также укреплению имиджа нашей страны в этой сфере.

Х.Х.Хамидулина

Материал поступил в редакцию 10.10.08.

УДК 615.9(063)(4)

45-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО СОВЕТА ТОКСИКОЛОГОВ 5–8 октября 2008 г., Иксия, Греция

Ежегодно проводимый конгресс EUROTOX под эгидой Европейского совета токсикологов состоялся 5–8 октября 2008 г. в городе Иксия (Греция).

В работе конгресса приняли участие более 1200 участников из 68 стран, в том числе из Франции, Великобритании, Германии, Польши, Голландии, Швеции, России, Ливана, Японии, Южной Кореи, США, Китая и др. Программа конгресса включала основные вопросы поражения опасными химическими веществами, оценку риска поражения ими на производстве, образовательный курс и ряд сателлитных симпозиумов. В пленарных докладах обсуждены проблемы современного состояния диагностики и оказания медицинской помощи при химической травме. На 16-ти научных секциях, 4-х рабочих совещаниях и 2-х заседаниях круглых столов было заслушано более 120 устных докладов, ряд из которых были прочитаны ведущими специалистами по токсикологии и охране окружающей среды, представлено 318 стендовых сообщений.

В первый день работы съезда желающие могли пройти образовательные курсы по интересующим их вопросам - неотложная помощь в клинической токсикологии, оценка риска токсического воздействия и др.

Среди пленарных докладов привлекли внимание следующие: «Использование стволовых клеток в обеспечении лекарственной и химической безопасности» проф. Д.Парент-Массин (Франция), «Методы оценки низкодозовых

влияний токсичных веществ» проф. Дж.Сасакки (Бельгия). Вопросам анализа малых доз микотоксинов было посвящено выступление проф. С.Еремина (Россия) и др.

Ряд докладов относился к вопросам неотложной медицинской помощи при химических авариях. В частности, в выступлении токсикологов из Лодзи проанализирована распространенность промышленных аварий на химических производствах в Польше. На заседании отдельной секции обсуждено состояние нанотоксикологии в настоящее время. Особый интерес представил доклад В.Стоун (Великобритания), где были систематизированы данные по нанотоксикологическим вопросам.

Проведен круглый стол, посвященный подготовке врачей-токсикологов в Европе, решению ряда прикладных задач. Серьезное внимание уделено соблюдению требований научно-доказательной медицины в проводимых токсикологических исследованиях.

Проведены выборы руководства EUROTOX и рассмотрение планов работы европейского общества токсикологов до 2014 г. Следующий конгресс EUROTOX будет проведен в сентябре 2009 г. в Дрездене (Германия). Тезисы устных и стендовых докладов изданы в дополнительном выпуске журнала «Toxicology Letters».

Г.П.Простакишин

Материал поступил в редакцию 20.10.08.

Минздравсоцразвития России



Российский регистр потенциально опасных
химических и биологических веществ
Роспотребнадзора

БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. **Гестоз: Теория и практика.** — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 271 с. 2000 экз.

Анонимные наркоманы / Пер. с англ. — М.: ВИНТИ, 2008. — 250 с. 2100 экз.

Бушуев Е.С., Бабаханян Р.В., Исаков В.Д. **Определение этилового спирта в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях (справочно-информативное пособие).** — СПб.: Изд-во Р.Асланова «Юрид. центр Пресс», 2008. — 122 с. — (Медицина и право). 500 экз.

Егорова М.О. **Биохимическое обследование в клинической практике.** — М.: Практ. медицина, 2008. — 143 с. 2020 экз.

Гигиена труда: Учебник для вузов / Под ред. Н.Ф.Измерова, В.Ф.Кириллова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 584 с. 3000 экз.

Катцунг Б.Г. **Базисная и клиническая фармакология: Т. 1 / Пер. с англ. — 2-е изд., перераб., доп.** — СПб.: Диалект, БИНОМ, 2008. — 774 с. 3000 экз.

Койко Р., Санайн Д., Бенджамини Э. **Иммунология: Учеб. пособие / Пер. с англ.** — М.: Академия, Филолог. фак. СПбГУ, 2008. — 365 с. 2500 экз.

Криштопенко С.В., Тихов М.С., Попова Е.Б. **Доза-эффект.** — М.: Медицина, 2008. — 284 с. 1500 экз.

Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. **Современные лекарственные средства: Более 10000 наименований.** — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2008. — 639 с. — (Новейшие справочники). 5000 экз.

Норма в медицинской практике: Справ. пособие / Под ред. А.В.Литвинова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 138 с. 40000 экз.

Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний. — М.:

Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 183 с. 500 экз.

Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.6.2309-07. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 134 с. 1000 экз.

Ориентировочные допустимые уровни (ОДУ) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.5.2307-07. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 48 с. 500 экз.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.6.2326-08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 6 с. 500 экз.

Румянцева Н.А. **Как расшифровать лабораторные анализы.** — М.: Мир книги, 2008. — 207 с. 17000 экз.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC): WR № 11: Workshop report on the application of «Omics in Toxicology: Case studies and Risk Assessment», Brussels, 2008.

<http://www.ecetoc.org>

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC): WR № 12: Workshop report on triggering and waiving criteria for the extended one-generation reproduction toxicity study, Brussels, 2008.

<http://www.ecetoc.org>

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова



Планируемые международные мероприятия на 2009 г. *

15–19 марта, Балтимор, Мериленд, США	48-ое ежегодное заседание Общества токсикологов США. 48th Annual Meeting of SOT USA. Для справок: Internet: http://www.toxicology.org
22–25 марта, Варвик, Ковентри, Англия	Конгресс 2009 Британского токсикологического общества. British Toxicology Society Congress 2009. Для справок: Web site: www.thebts.org
22–27 марта, Кейптаун, Южно-Африканская Республика	29-ый конгресс Международной комиссии по профессиональному здоровью. 29th Congress of the International Commission on Occupational Health (ICOH 2009). Для справок: Web site: www.icoh2009.co.za
23–27 марта, Рим, Италия	Пятое заседание Комитета по рассмотрению химических веществ Роттердамской конвенции. The fifth meeting of the Chemical Review Committee of the Rotterdam Convention. Для справок: Web site: www.pic.int
4–8 мая, Женева, Швейцария	Четвертое заседание Конференции сторон Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях. Fourth Meeting of the Conference of the Parties of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs). Для справок: www.pops.int
11–15 мая, Женева, Швейцария	Вторая сессия Международной конференции по регулированию химических веществ. Second session of the International Conference on Chemical Management (ICCM). Для справок: Web site: www.chem.unep.ch/saicm/iccm/iccm.htm
18–20 мая, Тегеран, Иран	10-ый Иранский конгресс по токсикологии и отравлениям. 10th Iranian Congress on Toxicology and Poisoning (ICTP). Для справок: Web site: www.irantox.org
6–8 июня, Мориока, Ивате, Япония	Съезд Японского токсикологического общества. Japanese Society of Toxicology. Для справок: Web site: www.iwate-u.ac.jp
22–25 июня, Пуэрто Мадрин, Чубут, Аргентина	Аргентинское заседание по детской клинической токсикологии. Argentine meeting of toxicology of childhood research workshop in clinical toxicology. Для справок: Web site: www.ataonline.org.ar
10–13 августа, Гуяннг, провинция Гуижу, Китай	5-ая национальная конференция Китайского токсикологического общества. 5th National Conference of the Chinese Society of Toxicology. Для справок: Web site: www.chntox.org
26–29 августа, Хельсинки, Финляндия	4-ая международная конференция по нанотехнологиям: профессиональное здоровье и здоровье окружающей среды. 4th International Conference on Nanotechnology: Occupational and Environmental Health. Для справок: Email: nanoeh2009@tavicon.fi ; nanoeh2009@ttl.fi

* – в дальнейшем могут быть внесены добавления и изменения

6–10 сентября, Сан-Сити, Южно-Африкан- ская Республика	7-ой токсикологический конгресс в развивающихся странах. 7th Congress of Toxicology in Developing Countries.
	Для справок: www.7ctdc.co.za
7–11 сентября, Мюнхен, Германия	Симпозиум «Бензол 2009: Воздействие на здоровье и механизмы токсичности в костном мозгу». Symposium «Benzene 2009: Health effects and mechanisms of bone marrow toxicity».
	Для справок: www.tum-benzenesymposiumde
10–13 сентября, Тайбей, Тайвань	5-ый международный конгресс Азиатского токсикологического общества. 5th International Congress of the Asian Society of Toxicology (ASIATOX-V).
	Для справок: Web site: www.asiattox-v.com.tw
13–17 сентября, Дрезден, Германия	46-ой конгресс европейских токсикологических обществ. 46th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX).
	Для справок: Web site: www.eurotox2009.org

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в ноябре-декабре 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	4-(Диметиламин)- α, α -бис-[4-(диметиламин)фенил]бензолметанол $C_{25}H_{31}N_3O$	467-63-0	Трис(п-(диметиламино)фенил)метанол; Сольвент фиолетовый 9; основание основного фиолетового кристаллического; Solvent violet 9; C.I.42555B	77.99.27.008.У. <u>012060.10.05</u> ВТ 002377	26.11.2008
2	2-Этилгексилсульфат натрия $C_8H_{17}NaO_4S$	126-92-1	2-Этил-1-гексанол сульфат натрия; 2-этилгексилсульфат натрия; продукт WETTING AGENT Ni A (водный раствор вещества)	77.99.27.8.У. <u>12914.11.05</u> ВТ 002751	01.11.2008
3	Бис(трифенилсилил)хромат (VI) $C_{36}H_{30}CrO_4Si_2$	1624-02-8	Трифенилсиланолхромат(VI); бис-(трифенилсилил)эфир хромовой кислоты (H_2CrO_4); силилхромат	77.99.27.8.У. 5.1.06 ВТ 002752	14.11.2008
4	4-Аминобензолсульфоновая кислота $C_6H_7NO_3S$	121-57-3	Анилин-4-сульфоновая кислота; 4-сульфоанилин; п-аминобензолсульфокислота; п-аминофенилсульфокислота, сульфаниловая кислота	77.99.27.8.У. <u>13932.12.05</u> ВТ 002753	14.11.2008
5	Полимер 2-гидроксипропилового эфира крахмала с хлорметилоксираном [[$C_9H_{15}O_6$] $_m$][C_3H_5ClO] $_n$] $_x$	68412-87-3	Сополимер 2-гидроксипропилового эфира крахмала с эпихлоргидрином; сополимер 2-гидроксипропилового эфира крахмала с эпихлоргидрином	77.99.11.8.У. <u>14128.12.05</u> ВТ 002754	29.11.2008
6	Алкены C_{10-18} , каталитического дегидрирования нефтепродуктов легкой дистилляции $C_{10-18}H_{20-36}$		Алкены C_{10-18} , каталитического дегидрирования нефтепродуктов легкой дистилляции	77.99.11.8.У. <u>14129.12.05</u> ВТ 002755	29.11.2008
7	1,4-Бис(2-этилгексил)сульфобутандиоат натрия соль $C_{20}H_{37}NaO_7S$	577-11-7	2-Этилгексилсульфосукцинат натрия; 1,4-бис(2-этилгексиловый)эфир сульфобутандиовой кислоты натрия соль; диоктилсульфосукцинат натрия	77.99.11.8.У. <u>14127.12.05</u> ВТ 002756	29.11.2008

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
8	Полимер проп-2-еновой кислоты с проп-2-енамидом натриевой соль [[C ₃ H ₄ O ₂] _m [C ₃ H ₅ NO] _n [Na] _y] _x	25987-30-8	Сополимер акриловой кислоты с акриламидом натриевой соль	77.99.11.8.У. 14126.12.05 ВТ 002757	29.11.2008
9	2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновой кислоты монокальциевая соль C ₆ H ₇ KO ₇	866-83-1	3-Гидрокси-3-карбоксиглутаровой кислоты монокальциевая соль; AUROCOR C CONCENTRATION SALT A MOD; AUROCOR C VERSTARKER-SALZ TEIL A	77.99.27.8.У. 15113.12.05 ВТ 002758	09.12.2008
10	Формилбензолсульфоновая кислота C ₇ H ₆ O ₄ S	29061-48-1	Формилфенилсульфоновая кислота; формилбензолсульфоновая кислота; продукт WETTING AGENT NI AM 19 (водный раствор вещества)	77.99.27.8.У. 15112.12.05 ВТ 002759	09.12.2008
11	Тетрапропилен-1,1'-оксисибензол сульфированный натриевые соли	119345-04-9	Тетрапропилен-1,1'-оксисибензол сульфированный натриевые соли	77.99.27.8.У. 5540.6.06 ВТ 002760	12.12.2008
12	Бис(1-метилэтил)нафталин C ₁₆ H ₂₀	38640-62-9	Диизопропилнафталин; бис(1-метилэтил)нафталин	77.99.27.8.У. 5538.6.06 ВТ 002761	12.12.2008
13	Бис(1-метилэтил)нафталин-сульфоновая кислота C ₁₆ H ₂₀ O ₃ S	28757-00-8	Диизопропилнафталинсульфоновая кислота	77.99.27.8.У. 5556.6.06 ВТ 002762	12.12.2008
14	2-Алкилпроизводные(C ₇₋₁₇ и C ₇₋₁₇ ненасыщенные)-1-(2-аминоэтил)-4,5-дигидро-1Н-имидазола	90411-92-0	4,5-Дигидро-2-(C ₇₋₁₇ и C ₇₋₁₇ ненасыщенные производные)-1Н-имидазол-1-этанамин	77.99.27.8.У. 5555.6.06 ВТ 002763	12.12.2008
15	N-[3-(Диметиламино)пропил]-кокоамид-N-оксид	68155-09-9	3-(ТБТ-Диметиламино)пропилхлорид N-оксид	77.99.27.8.У. 5554.6.06 ВТ 002764	12.12.2008
16	Сепиолит H ₂ Mg ₃ O ₁₂ Si ₄ · H ₂ O	18307-23-8	Сепиолит	77.99.27.8.У. 5552.6.06 АТ 002766	13.12.2008
17	Полипропилен [C ₃ H ₆] _n	9003-07-0	Гомополимер пропена-1; полипропилен, гомополимер пропилена; BAROLIFT	77.99.27.8.У. 5551.6.06 ВТ 002767	13.12.2008
18	α-Сульфо-ω-алкилC ₆₋₁₀ -поли(окси-1,2-этандиил) аммониевая соль C ₆₋₁₀ H ₁₇₋₂₅ NO ₄ S(C ₂ H ₄ O) _n	68037-05-8	АлкилC ₆₋₁₀ -полиоксиэтиленсульфат аммония; алкилC ₆₋₁₀ -сульфоэтоксидат аммония; алкилC ₆₋₁₀ -полиэтиленгликоль серной кислоты аммониевая соль	77.99.27.8.У. 5550.6.06 ВТ 002768	14.12.2008
19	α-Сульфо-ω-нонилфеноксиполи(окси-1,2-этандиил) натриевая соль C ₁₅ H ₂₃ NaO ₄ S(C ₂ H ₄ O) _n	9014-90-8	Нонилфенолполиоксиэтиленсульфат натрия; nonилфенолсульфоэтоксидат натрия; nonилфенолполиэтиленгликоль серной кислоты натриевая соль	77.99.27.8.У. 5549.6.06 ВТ 002769	14.12.2008
20	Трис[(Z)-октадец-9-еноат] сорбитан C ₆₀ H ₁₀₈ O ₈	26266-58-0	Сорбитантриолеат; Спан (Span) 85	77.99.27.8.У. 5548.6.06 ВТ 002 770	14.12.2008
21	Бис(гидрированный талловый алкил)диметиламинийбентонит	68953-58-2	Бис(гидрированный талловый алкил)диметиламиния соль с бентонитом; бис(гидрированный талловый алкил)диметиламиний бентонит	77.99.27.8.У. 5546.6.06 ВТ 002772	15.12.2008
22	N,N'-1,2-Этандиилбис[N-(карбоксиметил)глицинат] тетранатрия C ₁₀ H ₁₂ N ₂ Na ₄ O ₈	64-02-8	Этилендиаминтетраацетат тетранатрия; этилендиаминтетрауксусной кислоты тетранатриевая соль	77.99.27.8.У. 5536.6.06 ВТ 002773	19.12.2008

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
23	N-(2-Аминоэтил)-N'-[2-[(2-аминоэтил)амино]этил]-1,2-этандиамин $C_8H_{23}N_5$	112-57-2	1,4,7,10,13-Пентаазатридекан; 3,6,9-триазаундекан-1,11-диамин; тетрен; тетраэтиленпентамин	77.99.27.8.У. 5533.6.06 ВТ 002774	19.12.2008
24	Гексадекановая кислота $C_{16}H_{32}O_2$	57-10-3	Пентадеканкарбоновая кислота; н-гексадекановая кислота; гексидециловая кислота; цетиловая кислота; пальмитиновая кислота	77.99.27.8.У. 5532.6.06 ВТ 002775	19.12.2008
25	Три[α (Z,Z,Z)-октадец-9-ен- ω -гидроксиполи(окси 1,2-этандиил)]сорбитан $C_{60}H_{108}O_8[C_2H_4O]_n$	9005-70-3	Полиоксиэтиленсорбитантриолеат; Твин (Tween) 85	77.99.27.8.У. 5535.6.06 ВТ 002776	19.12.2008
26	Полимер нафталинсульфоната натрия с метаналем [[$C_{10}H_7NaO_3S$] $_m$ [CH_2O] $_n$] $_x$	9084-06-4	Сополимер нафталинсульфоната натрия с оксометаном; полимер нафталинсульфоната натрия с муравьиным альдегидом; полимер нафталинсульфоната натрия с формальдегидом	77.99.27.8.У. 5534.6.06 ВТ 002777	19.12.2008
27	N,N-Диалкил(талловый гидрированный)-N-метилбензолметанаминийхлорид	61789-73-9	Диалкил(талловый гидрированный) метилбензиламмоний хлорид; бензилбис(алкил талловый гидрированный)метиламмоний хлорид	77.99.27.8.У. 5541.6.06 ВТ 002778	9.12.2008
28	N,N-Диалкил C_{14-18} -N,N-диметиламминийхлорид $C_{30-38}H_{64-80}ClN$	68002-59-5	Диалкил C_{14-18} -диметиламминийхлорид; диалкил C_{14-18} -диметиламмоний хлорид	77.99.27.8.У. 5542.6.06 ВТ 002779	19.12.2008
29	Этандиал $C_2H_2O_2$	107-22-2	Щавелевый альдегид; глиоксаль; биформиль; диформиль	77.99.27.8.У. 5544.6.06 ВТ 002781	20.12.2008
30	1-Амино-9,10-дигидро-9,10-диоксо-4-[[3-[[2-(сульфоокси)этил]сульфонил]фенил]амино]антрацен-2-сульфонат ди-натрия $C_{22}H_{16}N_2Na_2O_{11}S_3$	2580-78-1	Краситель органический активный синий 19; краситель активный яркосиний КТ; Cavalite Brilliant Blue R; C.I. Reactive Blue 19; C.I.61200	77.99.27.8.У. 336.1.06 ВТ 002783	20.12.2008
31	Натрий алюмосиликат сульфированный	57455-37-5	Натрий алюминий сульфосиликат; пигмент синий 29; Pigment Ultramarine Blue; Azulultramarg Nubix H-55; C.I.Pigment Blue 29; C.I.77007; Ультрамарин Синий 463; ULTRAMARINE BLUE S463; Ultramarine Blue 463	77.99.26.8.У. 341.1.06 АТ 002784	26.12.2008
32	Гидроксиацетат натрия $C_2H_3NaO_3$	2836-32-0	Гидроксиуксусной кислоты натриевая соль; гликолевой кислоты натриевая соль; гликолат натрия	77.99.27.8.У. 5545.6.06 ВТ 002785	26.12.2008
33	Алкены C_{10-18} низкокипящая фракция, гидроформилированные	97552-94-8	Алкены C_{10-18} легкой дистилляции, гидроформилированные	77.99.27.8.У. 637.1.06 ВТ 002786	26.12.2008
34	N,N-Диметилпроп-2-енамид C_5H_9NO	2680-03-7	Диметиламид акриловой кислоты; N,N-диметилакриламид	77.99.27.8.У. 5530.6.06 ВТ 002788	27.12.2008
35	Полимер D-глюкопиранурановой кислоты с 6-деокси-L-маннозой, D-глюкозой и D-маннозой кальция натрия соль	72121-88-1	Полимер D-глюкопиранурановой кислоты с 6-деокси-L-маннозой; D-глюкозой и D-маннозой кальциевокалиевонатриевая соль	77.99.27.8.У. 5529.6.06 ВТ 002789	27.12.2008

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
36	1-Октансульфонат натрия $C_8H_{17}NaO_3S$	5324-84-5	1-Октансульфоновой кислоты натриевая соль; 1-октансульфонат натрия	77.99.27.8.У. 5528.6.06 ВТ 002790	27.12.2008
37	N-Алкил(талловый)-1,3-пропандиамин этоксилированный	61790-85-0	1,3-(N-Алкил талловый-N,N'-ди(полиэтиленгликоль)триметилендиамин); N-алкил талловый-1,3-пропандиамин этоксилированный	77.99.27.8.У. 5527.6.06 ВТ 002791	27.12.2008
38	1,4-Дициклогексилсульфобутандиоат натриевая соль $C_{16}H_{25}NaO_7S$	23386-52-9	Дициклогексильный эфир сульфосукциновой кислоты натриевая соль; бисциклогексилсульфосукцинат натрия; 1,4-дициклогексилсульфосукцинат натриевая соль	77.99.27.8.У. 5526.6.06 ВТ 002792	27.12.2008
39	2-Метил-2-[(1-оксо-2-пропенил)амино]-1-пропансульфоновая кислота $C_7H_{13}NO_4S$	15214-89-8	2-Акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота	77.99.27.8.У. 5525.6.06 ВТ 002793	27.12.2008
40	диНатрий пероксидисульфат $Na_2O_8S_2$	7775-27-1	Натриевая соль пероксидисерной кислоты; натрий надсерноокислый; натрий персульфат; натрий пероксидисульфат; натрий пероксодисульфат	77.99.27.8.У. 5524.6.06 АТ 002794	27.12.2008
41	1-Метоксипропан-2-ол $C_4H_{10}O_2$	107-98-2	1-Монометильный эфир 1,2-пропиленгликоля; пропиленгликольметильный эфир; α-метильный эфир пропиленгликоля; 1-метокси-2-гидроксипропан; 2-метокси-1-метилэтанол; 1-метокси-2-пропанол	77.99.27.8.У. 5557.6.06 ВТ 002795	27.12.2008

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 83*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистрации	Срок действия госрегистрации
1	2,2'-Азобис[2-метилпропаннитрил] $C_8H_{12}N_4$	78-67-1	Динитрил азоизомаляной кислоты; 2,2'-дициано-2,2'-азопропен; 2,2'-азобис-изобутиронитрил, порофор 57, порофор 4X3-57	77.99.27.8.У. 7137.8.08 ВТ 003036	15.08.08	временно до 10.06.11
2	2,4-Бис(1,1-диметилэтил)фенол $C_{14}H_{22}O$	96-76-4	2,4-Ди(трет-бутил)-1-гидроксибензол; 2,4-ди(диметилэтил)фенол; 2,4-ди-трет-бутилфенол; Агидол-10	77.99.26.8.У. 5517.7.08 ВТ 002704	02.07.08	временно до 22.03.11
3	2,6-Бис(1,1-диметилэтил)фенол $C_{14}H_{22}O$	128-39-2	1-Гидрокси-2,6-ди(1,1-диметилэтил)бензол; 2,6-(диметилэтил)фенол; 2,6-ди-трет-бутилфенол; Агидол-0	77.99.26.8.У. 5519.7.08 ВТ 002707	02.07.08	временно до 28.03.11
4	Бис(2-этилгексил)-1,2,3,3,4,4,5,5,6,6-декафторциклогександикарбонат (смесь изомеров) $C_{24}H_{34}F_{10}O_4$		Продукт взаимодействия 2-этилгексанола и смеси дифторангидридов циклогександикарбоновой кислоты; масло ДЭГ	77.99.26.8.У. 5959.7.08 ВТ 003033	16.07.08	временно до 27.05.11

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос-регистрации Номер РПОХБВ	Дата регистра-ции	Срок дейст-вия госреги-страции
5	Бис(2-этилгексил)гексанидиат $C_{22}H_{42}O_4$	103-23-1	Ди(2-этилгексильный) эфир адипиновой кислоты; ди(2-этилгексил)адипинат; диизооктил-адипинат; ди(2-этилгексильный) эфир 1,4-бутандикарбоновой кислоты; бис(2-этилгексил) адипат; диоктил-адипинат; ДОА; АДД 403-00796; PLASTICISER 127412	77.99.27.8.У. 7138.8.08 ВТ 003035	15.08.08	временно до 06.06.11
6	4-[(Диметиламино)метил]-2,6-бис(1,1-диметилэтил)фенол $C_{17}H_{29}NO$	88-27-7	N,N-Диметил(3,5-ди-трет-бутил-4-оксибензиламин); 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-1-гидрокси-4-[(диметиламино)метил]бензол; 2,6-ди-трет-бутил-4-диметил-аминометилфенол; Агидол-3; основание Манниха	77.99.26.8.У. 5516.7.08 ВТ 002708	02.07.08	временно до 28.03.11
7	4-Метилтетрагидро-1,3-изобензофурандион $C_9H_{10}O_3$	79313-15-8	Смесь 3-метилтетрагидрофтале-вых ангидридов; ангидрид изо-метилтетрагидрофталевого (ИМ-ТГФА)	77.99.26.8.У. 5518.7.08 ВТ 002705	02.07.08	временно до 22.03.11
8	[[[3-Метил-5-(оксо-кО)-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил]азо-кN']-2-(гидрокси-кО)-5-нитробензолсульфонат(3-)] хрома гексагидрат $C_{16}H_{10}CrN_3O_7S \cdot 6H_2O$		Краситель органический спир-торастворимый оранжевый 2Ж	77.99.26.8.У. 5889.7.08 ВТ 002711	15.07.08	временно до 12.04.11
9	Натрий арсенит гидро-лизный		Арсенит натрия гидролизный (технический)	77.99.26.8.У. 5961.7.08 АТ 003037	16.07.08	постоянно
10	Октадекафтордекагидро-нафталин (смесь цис- и транс- изомеров) $C_{10}F_{18}$	306-94-5	Перфторбицикло[4.4.0]декан; перфтордекагидронафталин (смесь цис- и транс-изомеров); перфтордекалин	77.99.26.8.У. 7341.8.08 ВТ 003045	22.08.08	временно до 29.07.11
11	Проп-2-ен-1-сульфонат натрия $C_3H_5NaO_3S$	2495-39-8	Проп-2-ен-1-сульфо-кислоты натриевая соль; аллилсульфонат натрия; аллилсульфо-кислоты натриевая соль; входит в состав Блескообразователя НИБ-3	77.99.27.8.У. 6827.8.08 ВТ 002332	06.08.08	временно до 04.09.11
12	Реакционная масса, по-лученная в результате ще-лочного гидролиза люи-зита		Реакционная масса, полученная в результате щелочного гидро-лиза	77.99.26.8.У. 5960.7.08 АТ 003038	16.07.08	постоянно
13	Свинец молибдатсуль-фатхромат	12656-85-8	Свинец хромат молибдат суль-фат красный; Крон красный мо-либдатный RCM; пигмент крас-ный 104; C.I.Pigment Red 104; C.I.77605; Molybdate chrome Red; Molybdate red Pigment; Molybdate orange	77.99.26.8.У. 6680.8.08 АТ 003041	04.08.08	постоянно
14	Фракция пентановая		Фракция пентановая	77.99.26.8.У. 5466.7.08 ВТ 003034	01.07.08	постоянно

**ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» в 2008 г.**

Статьи

Алехнович А.В., Кожевников В.А., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Нарушения нейроэндокринной регуляции в токсикогенной стадии острых отравлений психотропными препаратами 5 (6)*

Базелюк Л.Т. Метаболическая активность клеток кроветворной системы крыс при воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузки 1 (25)

Бушма К.М., Бушма М.И. Роль систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек в предрасположенности кроликов с гидронефрозом к нефротоксичности аминокгликозидов на примере гентамицина 5 (27)

Бушма К.М., Кизюкевич Л.С., Бушма М.И., Спас В.В. Роль индивидуальных особенностей строения почек в предрасположенности кроликов с гидронефрозом к нефротоксичности аминокгликозидов на примере гентамицина 2 (11)

Головенко Н.Я., Ларионов В.Б., Овчаренко Н.В., Цапенко Ж.Н. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей 6 (16)

Долго-Сабуров В.Б., Подосиновичева Н.П., Петров В.В., Трефилов В.В., Беляев В.А. К сравнительной оценке токсичности ксенобиотиков 1 (34)

Домшлак М.Г., Макарова-Землянская Е.Н. Исследование генетической чувствительности ооцитов мышей WR к действию сульфата никеля 6 (12)

Дурнев А.Д., Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е. Оценка иммунотоксического действия препарата «Диабета» 5 (39)

Дьяченко И.А., Мурашев А.Н., Овчинникова Т.В. Исследование нейротоксичности пептаибиолов зернамицинов 3 (35)

Ермолаева Е.Е., Гончаров Н.В., Радилов А.С., Глашкина Л.М., Кузнецов А.В., Миндукшев И.В., Авдонин П.В., Добрылко И.А., Рембовский В.Р. Ингибирование эстераз и функциональная активность макрофагов, тромбоцитов, эндотелия при низкоуровневом воздействии диизопротилфторфосфата и фосфакола 2 (2)

Ермолаева Е.Е., Гончаров Н.В., Радилов А.С., Кузнецов А.В., Глашкина Л.М., Миндукшев И.В., Кузнецов С.В., Протасова Г.А., Добрылко И.А. Активность эстераз, состояние тромбоцитарного звена гемостаза, нейромышечной проводимости и морфологические изменения при моделировании хронической пероральной интоксикации веществом типа Vx 3 (2)

Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Модель биотрансформации ксенобиотиков *in vitro*: действие фракции печени S9 на токсичность ряда противовирусных препаратов.. 5 (35)

Жуков В.Е., Скалич И.П. Влияние однократного действия Т-2-токсина на всасывание аминокислот в тонком кишечнике белых беспородных крыс 5 (32)

Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., Забродская Е.П., Смулов А.В., Яфарова И.Х. Особенности цитокинового профиля при подостром отравлении токсичными химикатами 6 (9)

Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Михайлов А.С., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта 1-[ω-(замещенный бензилдиалкиламмоний)алкил]-3,6-диметилурацилбромидов 2 (7)

Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Капанадзе Г.В., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Фаттахов С.Г., Гиниятуллин Р.Х., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта 1,3-бис-(5-аммонийпентил)-6-метилурацилдибромидов с различной природой заместителей в урациловом и бензильном циклах 4 (2)

Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Фаттахов С.Г., Гиниятуллин Р.Х., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта замещенных 3-(ω-бензилдиэтиламмонийалкил)-1,6-диметилурацилбромидов и их аналогов 3 (19)

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 5 (12)

Иванов С.Д., Собуцкий М.П., Монахов А.С., Кованько Е.Г. Экспрессная оценка генотоксических эффектов низких доз радиационно-ртутных воздействий 1 (21)

Касымов А.Х., Гутникова А.Р., Саидханов Б.А., Махмудов К.О., Ишанкулова Г.Ф., Косникова И.В., Исламов А.Х. Антиоксидантная эффективность фитопрепарата гепамал при токсическом действии комбинации металлов – загрязнителей среды обитания 4 (17)

Качнельсон Б.А., Макеев О.Г., Кочнева Н.И., Дегтярёва Т.Д., Привалова Л.И., Береснева О.Ю., Бушуева Т.В., Старовойтенко Ю.Л., Буханцев В.А., Минин В.В., Ерёмченко О.Е., Киреева Е.П. Контролируемое испытание на женщинах-добровольцах комплекса средств биологической защиты организма от экологически обусловленного токсического и канцерогенного риска 3 (12)

Курляндский Б.А., Виноградова А.А. Современные тенденции в международном сотрудничестве по химической безопасности в свете Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ-SAICM) 6 (2)

Лисовик Ж.А., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Лужников Е.А. Методы химико-токсикологического анализа в диагностике сочетанных отравлений психотропными препаратами 5 (2)

* Первая цифра – номер журнала, вторая – номер страницы

Лобанов А.В., Хохлова О.Н., Захарова Л.А., Зарайская И.Ю., Мурашев А.Н. Модель для анализа нейротоксического действия на эмбриональное развитие по оценке соматосенсорного созревания у мышей.....	2 (22)
Лопушов Д.В., Ситдикова И.Д., Севастьянова О.Н., Ахтямова Л.А., Балабанова Л.А., Ишуткина О.И. Идентификация метаболитов полициклических ароматических углеводородов в условиях канцерогеноопасного производства.....	3 (9)
Масленников А.А., Тобольская-Поспелова М.М., Ермилова Э.С. Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации зомана в атмосферном воздухе населённых мест	2 (25)
Мусаев Б.С., Рабаданова А.И., Мурадова Г.Р. Влияние загрязнения водной среды ацетатом свинца на белково-липидные компоненты печени и почек сеголеток карпа	4 (14)
Муштакова В.М., Фомина В.А., Роговин В.В. Ионы металлов и активность пероксидазной системы нейтрофилов крови человека <i>in vitro</i>	4 (6)
Нагиев Э.Р., Сейфадинова М.С., Исмаилова Ф.Э. Катаболизм и реутилизация адениловых нуклеотидов в сыворотке крови крыс при остром отравлении газоконденсатом.....	1 (13)
Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Исследование взаимодействия додецилсульфата натрия с водными макрофитами в экспериментальных условиях	4 (21)
Палагина И.А., Кудря М.Я., Козарь В.В., Кудря А.В. Особенности метаболических и иммунологических изменений в организме крыс при субхроническом воздействии антидиабетических средств	2 (16)
Папченкова Г.А., Гребенюк Л.П. Влияние сублетальных концентраций гербицида Раундап на размеры, плодовитость и морфологические параметры <i>Daphnia magna Straus (Cladocera)</i>	4 (27)
Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Сутункова М.П., Валламина И.Е., Берсенева О.Ю., Дегтярёва Т.Д., Ерёмченко О.С. Ослабление цитотоксического, фиброгенного и мутагенного эффектов хризотил-асбеста в эксперименте на фоне влияния комплекса биопротекторов	5 (21)
Саратовских Е.А., Козлова Н.Б. Изучение аккумуляции пестицидов в жирной фазе	1 (29)
Сидоров К.К. О возможности гармонизации отечественных и зарубежных гигиенических нормативов содержания химических соединений в воздухе рабочей зоны.....	6 (32)
Соседова Л.М., Капустина Е.А. Влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в отдаленный постконтактный период.....	5 (17)
Степанова Е.В., Слозова О.В., Бучарская А.Б., Киреев Р.А., Игнатов В.В. Развитие адаптационных механизмов у самок белых крыс в ответ на воздействие ионов кадмия	3 (23)
Стратулат Т.Г., Сырку Р.Ф., Даскалюк А.П., Соколюк П.Т. Первичная токсикологическая оценка нового регулятора роста растений Reglalg.....	3 (32)

Суханов В.А., Саприн А.Н., Калинина Е.В., Федорова Т.Ю., Пирузян Л.А. Влияние фенотипа метаболического окисления у нелинейных животных на их восприимчивость к токсическому действию полициклических ароматических углеводородов.....	1 (17)
Таликина М.Г., Изюмов Ю.Г. Влияние сверхмалых концентраций нитрозогуанидина на митотическое деление зародышевых и сперматогонияльных клеток плотвы	1 (37)
Туховская Е.А., Ржевский Д.И., Хохлова О.Н., Мурашев А.Н., Витек М.П. Гемодинамические эффекты при передозировке нового нейропротектора – синтетического пептидного фрагмента аполипопротеина E «COG1410»	3 (28)
Фешин Д.Б., Комарова К.А., Желтов В.А., Калинин Г.А., Буханько Н.Г., Шелепчиков А.А., Бродский Е.С., Мир-Кадырова Е.Я. Полихлорированные бифенилы в кормах для домашней птицы.....	4 (9)
Хальфин Р.А., Сенцов В.Г., Бровкин М.В., Бровкин В.А. Преждевременная смертность, обусловленная острыми отравлениями в свердловской области, и ее социально-экономические последствия.....	1 (4)
Шахназаров М.А., Шахназаров А.М., Расулов М.Т. Морфологические и гистохимические изменения печени при ацетатной язве желудка и хроническом воздействии пестицида – хлорофоса	2 (29)
Чупис В.Н., Лушай Е.А., Ларин И.Н., Загреков А.А., Ильина Е.В., Иванов Д.Е. Токсикологическая оценка реакционной массы, образующейся при детоксикации люизита.....	1 (8)
Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Гущина А.А., Юшков А.Г. К токсикологии хирургической губки «Феракрил»	6 (20)

Дискуссии

Трахтенберг И.М., Коршун М.Н., Коршун М.М., Козлов К.П. Еще раз о статистической достоверности и биологической (токсиколого-гигиенической) значимости изменений показателей разной пластичности	6 (24)
Сидорин Г.И. О статье И.М.Трахтенберга и соавторов «Еще раз о статистической достоверности и биологической (токсиколого-гигиенической) значимости изменений показателей разной пластичности».....	6 (30)

Интересные факты

Еще одно назначение токсикологии или к истории злонамеренных отравлений	2 (33)
---	--------

Юбилейные даты

Геннадий Петрович Простакишин (к 70-летию со дня рождения).....	4 (31)
Исаак Михайлович Трахтенберг Шесть десятилетий научного творчества	6 (35)

Некролог

- Шульга Виктор Яковлевич**
(1938–2008)..... 5 (43)
- Бабаян Эмиль Аргашесович**
(1933–2008)..... 6 (38)

Съезды, конференции, совещания

2 (37), 5 (45), 6 (39)

Рецензии

2 (38), 5 (43)

Нас спрашивают

2 (40), 5 (42)

БЮЛЛЕТЕНЬ

**Российского регистра потенциально опасных
химических и биологических веществ**

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

1 (41)

**Новые сведения о токсичности и опасности
химических и биологических веществ**

- Бидевкина М.В., Иванов Н.Г., Сергеук Н.П.** Изотиоциановой кислоты аллиловый эфир (аллилизотиоцианат, 2-пропенилизотиоцианат, аллилогорчичное масло, эфирное горчичное масло) 1 (47)
- Волкова А.А., Кулешова С.А., Андреева О.А., Ивашев М.Н.** Оценка токсичности сухих экстрактов одно- и двухлетних побегов вишни обыкновенной 2 (47)
- Иванов Н.Г., Бидевкина М.В., Курляндский Б.А., Гугля Е.Б., Шеина Н.И., Скрябина Э.Г.** N-[2-[(2,6-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил]-N,N-диэтилбензолметанаминийбензоат (Битрекс, бензилдиэтил((2,6-ксилилкарбомоил)-метил)аммоний бензоат, денатоний бензоат) 1 (45)
- Кобызева Н.В., Дубинина О.Н., Логинов О.Н., Четвериков С.П., Бойко Т.Ф., Черняева Н.Ю., Хуснарязанова Р.Ф., Силищев Н.Н.** Биопрепарат-нефтедеструктор «Ленойл» 3 (43)
- Логинов Я.О., Мелентьев А.И., Логинов О.Н., Силищев Н.Н., Гатауллин А.Г., Дубинина О.Н., Хуснарязанова Р.Ф., Черняева Н.Ю.** Влияние бактерий *Azotobacter vinelandii* ИБ-1 и препарата «Азопол» на его основе на макроорганизм 3 (41)
- Пройнова В.А., Рожнов Г.И., Плешаков М.Г., Котегов В.П.** Глидифен (гуанидиниевая соль 2,4-дихлор-5-карбоксибензолсульфонокислоты, диафен) 4 (34)

- Пройнова В.А., Рожнов Г.И., Шафиров Ю.Б.** Сульфамонетоксин (4-(пара-аминобензолсульфамидо)-6-метоксипиримидин 4 (33)
- Сидоров К.К.** Алифатические аминоспирты 2 (41)
- Тепикина Л.А., Бидёвкина М.В., Иванов Н.Г., Гугля Е.Б.** 2,3,3,4,4,5-гексаметилгексантиол-2 (трет-додекантиол, лаурилмеркаптан, трет-додецилтиол, трет-додецилмеркаптан) 2 (43)
- Сулейманова Л.Р., Асабина Е.А., Дубинина О.Н., Логинов О.Н., Четвериков С.П., Галимзянова Н.Ф., Черняева Н.Ю., Хуснарязанова Р.Ф., Силищев Н.Н.** Микроорганизм *Pseudomonas aureofaciens* ИБ 51 и Биопрепарат «Елена» 3 (39)
- Тепикина Л.А., Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Мельникова А.И., Шипулина З.В., Бару Р.В.** 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-этил-1-пиперазинил)-3-хиолинкарбоновая кислота (энрофлоксацин, Баймек, Байтрил) 2 (45)
- Халепо А.И., Уланова И.П., Карпучина Е.А., Каютина С.В., Ткачева Т.А., Малинина Е.М.** Тетрабутилфосфоний бромид 2 (42)
- Шеина Н.И., Скрябина Э.Г., Буданова Е.В., Мясина Л.И., Колесникова В.В.** Инсектицидный препарат Батолим 4 (32)

**Новые публикации по токсикологии
и смежным дисциплинам**

1 (48), 2 (47), 3 (45), 4 (35), 5 (50), 6 (42)

Нормативно-методические документы

- 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 5 (50)
- Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды. Дополнение № 5 к ГН 1.2.1323-03 4 (40)
- Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды. Дополнение № 7 к ГН 1.2.1323-03. 5 (48)
- Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности (извлечение). Сан-ПиН 1.2.2353-08 4 (36)
- Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест Дополнение № 1 к ГН 2.1.6.2309-07. ГН 2.1.6.2328-08 3 (50)
- Ориентировочные допустимые уровни (ОДУ) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Дополнение № 1 к ГН 2.1.5.2307-07. ГН 2.1.5.2312-08 2 (49)

Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Дополнение № 4 к ГН 2.1.6.1338-03. ГН 2.1.6.2326-08 3 (49)

Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования Дополнения и изменения № 1 к ГН 2.1.5.1315-03. ГН 2.1.5.2280-07 3 (45)

Планируемые международные мероприятия

6 (43)

Перечень химических и биологических веществ, для которых закончился срок действия государственной регистрации

1 (49), 2 (50), 3 (51), 4 (41), 5 (51), 6 (44)

Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию

1 (50), 2 (52), 4 (42), 5 (51), 6 (47)

Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2008 г. 6 (49)

Научная программа 48-ой сессии Токсикологического общества США (SOT) Балтимор, 15–19 марта 2009 г.

Научная программа сессий SOT отражает последние достижения в области мировой токсикологии. Во время сессии состоятся на различные темы 17 симпозиумов, 19 семинаров, 3 заседания «круглого стола», информационные заседания, учебные курсы для студентов и молодых ученых-токсикологов. К основной тематике, которая будет рассматриваться и обсуждаться на всех формах заседаний, относятся следующие вопросы: биомаркеры, эпигенетика, воспалительные процессы и заболевания, нанотехнология, нейродегенеративные заболевания.

По тематике биомаркеров будут рассмотрены следующие проблемы: новые достижения в мировых исследованиях по загрязнению воздуха; переход от механизмов к биомаркерам – базовые и прикладные исследования метаболизма в токсикологии; биомаркеры повышенной безопасности при мониторинге повреждения почек; биомаркеры сердечной гипертрофии и скелетных мышц – успехи и проблемы в их применении при разработке лекарственных средств; исследования Национального института здоровья США по взаимосвязи генетики, окружающей среды и здоровья; биомаркеры и биосенсоры при выявлении реакций на экологические стрессы; новые исследования биомаркеров трансляционной безопасности, осуществляемые в Администрации США по продуктам питания и лекарственным препаратам.

В области эпигенетики: эпигенетика в токсикологии; гено-экологическое взаимодействие; транскрипционные изменения в иммунотоксикологии: транскрипционные факторы, трансдукция сигналов и эпигенетика; геномные, негеномные и эпигенетические механизмы действия ядерных гормональных рецепторов; гено-экологические взаимодействия: эпигенетические пути в развитии хронических заболеваний; ретро-транспозиционные элементы у млекопитающих: эпигенетическая регуляция, видовые различия и их возможная роль как медиаторов клеточных реакций на токсические стрессы; и др.

По тематике воспалительных процессов и заболеваний: нитратные и окислительные стрессы при интоксикациях и заболеваниях, цинк, воспаления и диа-

бет; положительные и отрицательные моменты, при воспалении легких, вызванном токсикантами, новые взгляды на роль воспаления во время метаболического заболевания печени и при интоксикации печени, вызванной лекарствами; биомаркеры для оценки ответного синдрома систематического воспаления в токсикологических исследованиях; существует ли будущее у моделей на животных для исследования идеосинкратических повреждений печени, вызванных лекарствами, для людей?

По тематике нанотехнологий: водные виды животных как стражи для охраны здоровья людей: сравнительная токсикология металлов, наночастиц и полихлорированных бифенилов; нанотоксикология и лекарства; скопление и рассеивание: как поведение наночастиц влияет на воздействие и токсикологию *in vitro*, *in vivo* и в реальном мире; границы нормирования продуктов нанотехнологий; использование созданных наноматериалов в пищевых и связанных с ними продуктах – существует ли опасность для человека и окружающей среды?

По тематике нейродегенеративных заболеваний: играет ли роль токсичность металлов в этиологии болезни Альцгеймера? Новое о механизмах, которые регулируют допаминовое нейрональное выживание или смерть: их причастность к болезни Паркинсона; пестициды и болезнь Паркинсона: значение новых данных по эпидемиологии и воздействию для оценки риска.

Помимо основной тематики, будут представлены и обсуждены доклады по широкому кругу вопросов, касающихся генной токсикологии, молекулярных механизмов в токсикологии, постнатальных реакций на токсиканты, токсичности пестицидов, пульмонарных воздействий токсикантов, пищевой аллергии, роли токсикологии в преднамеренных и непреднамеренных катастрофах, микро-РНК в биологии и токсикологии, использования интерактонов в токсикологии и целый ряд других современных аспектов в токсикологических исследованиях.

Более подробную информацию можно получить на сайте www.toxicology.org/2009