

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



Научно-практический журнал
Издается с июля 1993 года, выходит 1 раз в 2 месяца

№ 5 (140), 2016

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Х.Х. Хамидулина, Е.В. Дорофеева

МАТЕРИАЛЫ К ОБОСНОВАНИЮ НАЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕЧНЯ
ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ ОРГАНИЗМ ПРИ ЛАКТАЦИИ2

**Б.А. Кацнельсон, М.П. Сутункова, Н.А. Цепилов,
В.Г. Панов, А.Н. Вараксин, В.Б. Гурвич, И.А. Минигалиева,
И.Е. Валамина, О.Г. Макеев, Е.В. Мещерякова**

О ЕДИНООБРАЗИИ ФЕНОМЕНОЛОГИИ И МАТЕМАТИЧЕСКОГО
ОПИСАНИЯ ТАК НАЗЫВАЕМОГО «СОЧЕТАННОГО» ДЕЙСТВИЯ
ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ
(НА ПРИМЕРЕ ДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА И ПОСТОЯННОГО
МАГНИТНОГО ПОЛЯ) 13

П.Ф. Забродский, В.В. Масляков, М.С. Громов
МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА
К ИНФЕКЦИИ В РАННЕЙ ФАЗЕ СЕПСИСА У МЫШЕЙ ПОСЛЕ
ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ..... 21

К.И. Стосман, Л.В. Луковникова
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ,
ПРОФЕССИОНАЛЬНО КОНТАКТИРУЮЩИХ С БЕРИЛЛИЕМ.... 26

М.В. Белова, К.К. Ильяшенко ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ
ПРЕПАРАТАМИ, ДЕЙСТВУЮЩИМИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ 31

К.И. Усов, Т.А. Гуськова, Г.Г. Юшков, А.В. Машанов
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ
ГРУПП К ИЗОНАЗИДУ В УСЛОВИЯХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО
ЭКСПЕРИМЕНТА..... 36

**Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров,
Г.С. Сагалов, М.С. Вахвийянен, А.А. Кузьмин**
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ
АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЕЁ КОМПОНЕНТОВ..... 44

**А.В. Швецов, Е.Г. Батоцыренова, Н.А. Дюжикова,
В.А. Кашуро, Н.В. Лапина, В.Б. Долго-Сабуров,
М.Б. Иванов** ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ И ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО
ПЕПТИДА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ КРЫС..... 49

□ Экологическая токсикология

Г.А. Даллакян, Е.Ф. Исакова, Д.М. Гершкович
ДЕЙСТВИЕ ШУНГИТА НА РАКООБРАЗНЫХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ
НА ТОКСИЧНОСТЬ БИХРОМАТА КАЛИЯ 53

□ Юбилейные даты

Генрих Александрович Софронов 59
Сергей Михайлович Новиков 61
Борис Александрович Кацнельсон 62

Kh.Kh. Khamidulina, E.V. Dorofeeva

ABOUT SUBSTANTIATION OF THE NATIONAL INVENTORY
OF HAZARDOUS SUBSTANCES POSING ADVERSE
DEVELOPMENTAL EFFECTS VIA LACTATION2

**B.A. Katsnelson, M.P. Sutunkova, N.A. Tsepilov, V.G. Panov,
A.N. Varaksin, V.B. Gurvich, I.A. Minigalieva, I.E. Valamina,
O.H. Makeyev, E.V. Meshcheryakova**

ABOUT UNIFORMITY OF THE PHENOMENOLOGY AND THE
MATHEMATICAL DESCRIPTION OF SO-CALLED « JOINED»
ACTION OF HAZARDS AND COMBINED TOXICITY (ON THE
EXAMPLE OF A COMBINATION OF THE FLUORIDE AND THE
STATIC MAGNETIC FIELD)..... 13

P.F. Zabrodskii, V.V. Maslyakov, M.S. Gromov
MECHANISMS OF INCREASED RESISTANCE TO INFECTION
IN THE EARLY PHASE OF SEPSIS IN MICE AFTER
ACUTE INTOXICATION WITH ORGANOPHOSPHORUS
COMPOUNDS..... 21

K.I. Stosman, L.V. Lukovnikova
PARTICULARITIES OF THE IMMUNE RESPONSE IN PERSONS
PROFESSIONALLY EXPOSED TO BERYLLIUM..... 26

M.V. Belova, K.K. Ilyashenko
ACUTE POISONING WITH DRUGS MAINLY AFFECTING
THE CARDIOVASCULAR SYSTEM..... 31

K.I. Usov, T.A. Guskova, G.G. Yushkov, A.V. Mashanov
THE SENSITIVITY OF ANIMALS OF DIFFERENT
AGE GROUPS TO ISONIAZID IN A TOXICOLOGICAL
EXPERIMENT 36

**N.G. Vengerovich, M.A. Yudin, A.S. Nikiforov, G.S. Sagalov,
M.S. Vakhviyainen, A.A. Kuzmin**
EFFECTIVENESS PROGNOSTICATION OF A COMBINED
ANALGESIC FORMULATION DEPENDING ON QUANTITATIVE
COMPOSITION OF ITS COMPONENTS 44

**A.V. Shvetsov, E.G. Batotsyrenova, N.A. Dyuzhikova,
V.A. Kashuro, N.V. Lapina, V.B. Dolgo-Saburov, M.B. Ivanov**
STUDY OF THE COMBINED INFLUENCE OF SODIUM
THIOPENTAL AND DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE ON
ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN RATS..... 49

□ Ecotoxicology

G.A. Dallakyan, E.F. Isakova, D.M. Gershkovich
SHUNGITE ACTION ON CRUSTACEANS AND ITS INFLUENCE ON
POTASSIUM DICHROMATE TOXICITY 53

□ Anniversaries

Genrikh Alexandrovich Sofronov 59
Sergey Mikhailovich Novikov 61
Boris Alexandrovich Katsnelson 62

УДК 54-3:615.099

МАТЕРИАЛЫ К ОБОСНОВАНИЮ НАЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕЧНЯ ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ ОРГАНИЗМ ПРИ ЛАКТАЦИИ

Х.Х. Хамидулина^{1,2}, Е.В. Дорофеева¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 117105, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное Государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования», 123993, г. Москва, Российская Федерация

Международная классификация опасности химических веществ и смесей по воздействию на репродуктивную систему, помимо оценки воздействия на половую функцию мужского и женского организма и плодовитость включает негативное воздействие на развивающийся организм через лактацию. В статье приведена токсикологическая характеристика веществ, которые представляют опасность для детей, находящихся на грудном вскармливании, а также их регулирование в стране и за рубежом.

Ключевые слова: химические вещества, токсичность, лактация, репродукция

Введение. Интенсивный рост химического, нефтехимического производства вносит огромный вклад в развитие мировой экономики. Синтезируются новые химические вещества, которые находят широкое применение в различных отраслях промышленности. Так, Химическая служба рефератов Американского химического общества включает более 120 млн. веществ, ежедневно пополняясь на 15 тысяч соединений. Вместе с тем, оборотной стороной роста промышленного производства является риск негативного воздействия химических веществ на здоровье человека и состояние окружающей природной среды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на долю заболеваний, связанных с репродуктивной функцией, приходится 20% случаев среди женщин и 14% среди мужчин. В существующих социально-экономических условиях состояние репродуктивного здоровья населения остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем, являясь фактором национальной безопасности.

Репродуктивная токсичность в настоящее время в мире оценивается в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой клас-

сификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС) [1], которая активно внедрена в практику более чем 70 государств мира, а также является основой Технических регламентов Евразийского экономического союза для оценки опасности химической продукции, а также Международных соглашений по безопасному регулированию химического фактора. Эта всемирно признанная классификация включает в себя вредное действие веществ на мужскую и женскую половую функцию и плодовитость, а также токсическое действие на развитие потомства [2]. Выделяются 2 группы эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью:

1. Нарушения репродуктивных функций и плодовитости, которые могут быть представлены изменениями мужской и женской репродуктивной системы и связанной с ней эндокринной системы, вредное действие на созревание, продукцию и транспорт гамет, репродуктивный цикл, сексуальное поведение, плодовитость, роды, течение и результат беременности, преждевременное репродуктивное старение, а также изменение других функций организма, определяющих целостность репродуктивной системы, – репродуктивная способность.

Хамидулина Халида Хизбулаевна (Khamidulina Khalidia Khizbulaevna), доктор медицинских наук, директор ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора; профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, 117105, г. Москва, director@rphv.ru

Дорофеева Екатерина Валентиновна (Dorofeeva Ekaterina Valentinovna), начальник информационно-аналитического отдела ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора, 117105, г. Москва, dorofeeva_ev@rosreg.info

2. Нарушения развития потомства, которые могут быть представлены структурными либо функциональными изменениями плода от момента зачатия, в период внутриутробного развития и после рождения, вызванными воздействием вредных факторов на организм родителей перед зачатием или воздействием на развивающийся организм пренатально, постнатально и в период вплоть до полового созревания ребенка – токсичность для развития. На основании проведенных информативно-аналитических исследований свойств химических веществ на предмет опасности воздействия на репродуктивную функцию и развитие потомства ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора совместно с НИИ Медицина труда РАН разработаны два перечня репротоксикантов для включения в новую редакцию СанПиН 2.2.0555- «Гигиенические требования к условиям труда женщин»: «Химические вещества, оказывающие известное или предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека» (класс опасности 1 по СГС) (75 веществ, в том числе 24 - 1В класса и 5 - 1А класса) и «Химические вещества, оказывающие предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека» (класс опасности 2 по СГС) (46 веществ и групп соединений). Перечни включают номер CAS (Chemical Abstracts Service) для идентификации веществ, а также возможные виды нарушений репродуктивной функции, характерные для конкретного соединения [3].

Классификация опасности химических веществ и смесей по воздействию на репродуктивную систему, помимо оценки воздействия на половую функцию мужского и женского организма и плодовитость в соответствии с СГС включает отрицательное воздействие на лактацию, которое при классификации опасности рассматривается отдельно [1,2]. Классификация химических веществ и смесей при воздействии на лактацию производится на основании:

- исследований абсорбции, метаболизма, распределения и выделения, которые указывали бы на вероятность присутствия вещества или смеси в грудном молоке на потенциально токсичных уровнях;
- результатов исследований на одном или двух поколениях животных, которые давали бы четкое свидетельство вредного воздействия на потомство в связи с переносом с молоком или вредного воздействия на качество молока;
- данных о воздействии на организм человека, указывающих на опасность для детей в течение периода грудного вскармливания.

Проникновение вещества в грудное молоко зависит от его способности связываться с белками

плазмы крови и молока, степени ионизации, кислотности и растворимости в жирах. Жирорастворимые соединения быстрее проникают в молоко, чем водорастворимые, из-за большей проницаемости липидных мембран для таких веществ. Поскольку молоко представляет собой жировую эмульсию (женское молоко, как и коровье, содержит в среднем 3,5-5% жиров), то препараты концентрируются в липидной фракции молока и могут достигать там даже больших концентраций, чем в плазме. Появление жидкостной хроматографии, электрохимического метода дает возможность более точного количественного и качественного анализа, что позволяет уточнить ранее полученные данные. Несмотря на то, что свойства таких соединений, как Линдан и Мирекс изучены, данные о влиянии химических веществ, поступающих к ребенку с грудным молоком, весьма ограничены. Поэтому целью наших исследований было выявление химических веществ, воздействующих на развивающийся организм через лактацию для создания национального перечня веществ, опасных при поступлении с молоком матери.

Материалы и методы исследования. В целях выявления и создания национального перечня химических веществ, воздействующих через лактацию, гармонизированных с международными стандартами были проанализированы нормативные акты Европейского союза: директива ЕС № 1907/2006 REACH (Список веществ, вызывающих наибольшую озабоченность /List of Substances of Very High Concern /SVHC/) [4] и регламент ЕС № 1272/2008 о классификации, маркировке и упаковке химических веществ и смесей (Регламент CLP /Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures/) [5], а также материалы Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям [6], Роттердамской конвенции о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле [7]. Для оценки данной группы химических веществ использованы отечественные и зарубежные источники информации, среди которых данные Автоматизированной распределенной информационно-поисковой системы ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора (АРИПС) «Опасные вещества»; EnviChem, HPVIS, NICNAS, OECD HPV, SIDS UNEP, US EPA IRIS, TOXNET, TOXLINE и Expert Publishing (ExPub), в частности ReproEXPERT.

Результаты и обсуждение. Проведенный нами анализ Европейских регламентов позволил выделить химические вещества с маркировкой H362 (Может причинить вред детям, находящим-

ся на грудном вскармливании) [5]. Помимо европейских законодательных актов по химическим веществам были проанализированы химические вещества, отнесенные Стокгольмской конвенцией к стойким органическим загрязнителям (СОЗ) [6], т.к. эти липофильные вещества, обладающие чрезвычайной стабильностью, биокумулятивностью и высокой токсичностью могут накапливаться в грудном молоке и оказывать воздействие на ребенка при грудном вскармливании. Итогом работы стал перечень веществ, способных воздействовать на развивающееся потомство при грудном вскармливании (табл. 1). Более подробно остановимся на каждом из них.

Линдан – общепринятое название гамма-изомера 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексана (ГХЦГ) (CAS № 58-89-9) – кристаллическое вещество белого цвета со слабым запахом. Технический ГХЦГ представляет собой сочетание альфа-, бета-, гамма- и дельта-изомеров (CAS № 608-73-1). Является высокоэффективным инсектицидом с широким спектром действия как сельскохозяйственного, так и несельскохозяйственного назначения, который используется с 1949 года. Применялся против эктопаразитов как для людей, так и в ветеринарии как фармацевтическое средство для лечения педикулеза и чесотки у людей в качестве лекарственного средства второй линии.

Линдан обладает стойкостью, способностью к биоаккумуляции и токсичностью для биоты, в том числе водных организмов. Линдан гепатоксичен, воздействует на центральную нервную, мочевыделительную и иммунную системы, вызывает изменения надпочечников, негативно воздействует на репродуктивную функцию и развитие потомства у лабораторных животных. Данные о случаях острого отравления этим веществом у людей свидетельствуют о том, что оно обладает резко выраженным неврологическим эффектом, а данные о хроническом воздействии дают основания полагать, что оно влияет также на гематологические параметры [8]. Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицирует линдан как вещество, потенциально способное оказывать канцерогенное воздействие на человеческий организм [9].

Он был обнаружен в пробах окружающей среды, отбирившихся по всему миру, а также в материнском молоке в различных изучавшихся группах населения, особенно среди арктических народов, зависимых от традиционного рациона питания.

Вещество обладает липофильными свойствами и может накапливаться в плаценте, а также присутствует в материнском молоке. В эпидемиологических исследованиях в период с 1988 по 1989 гг. линдан был обнаружен в сыво-

ротке крови, грудном молоке и жировой ткани, взятой от людей, живущих в Дели /Индия/ в концентрациях 1,12 мг/л, 0,012 мг/л и 0,09 мг/кг соответственно. В другом исследовании линдан был обнаружен в грудном молоке, сыворотке крови матери и пуповинной сыворотке, собранной у 25 матерей и новорожденных Дели в концентрациях 0,084, 0,004 и 0,004 мг/л соответственно [10]. Вместе с тем, при обследовании проб грудного молока женщин разных стран линдан обнаруживался в различных концентрациях. Из 40 образцов материнского молока женщин Тебриза /Иран/ 40% содержали вещество в количествах 0,182 мг/кг жира. В 1987-1995 гг. линдан был обнаружен в 12% из 139 проб грудного молока кормящих матерей Хорватии в количествах 0,002-0,013 мкг/кг молочного жира; в 9 из 411 образцов грудного молока Иорданских женщин со средними концентрациями 0,07 мг/л [6]. В 63% материнского молока города Веракрус /Мексика/ препарат обнаруживался в среднем в концентрациях 0,01 мг/кг молочного жира. Линдан был обнаружен в молоке матери на 4-й день после рождения в концентрации 2-4 мг/л. В Великобритании с 2001 по 2003 гг. обнаруживался в 9% из 54 проб грудного молока в концентрациях 0,8 нг/г. В 9 пробах молока Иорданских женщин со средним содержанием 0,71 мг/кг жира; в грудном молоке жительниц Египта линдан был обнаружен в диапазоне 0-31 мкг/кг цельного молока при среднем национальном показателе 8,52 мкг/кг цельного молока [9,10]. Попадая в организм ребенка. Линдан оказывает воздействие на центральную и периферическую нервную системы, печень, систему крови, надпочечники (табл.1).

На сегодняшний день его использование запрещено в 52 странах, и ограничено в 33 странах. С 1989 г. производство Линдана в СССР закрыто и официально запрещено. Запасы его в Российской Федерации составляют примерно 1000-15000 тонн в виде гамма-ГХЦГ в составе устаревших пестицидов. Альтернативы линдану являются общедоступными, за исключением использования в качестве фармацевтических препаратов. Требования к производству, применению и мониторингу линдана уже существуют в ряде стран.

Мирекс – додекалорпентацикло [5.2.1.0^{2,6}.0^{3,9}0^{5,8}] - декан (CAS № 2385-85-5) – хлорорганический пестицид – белое кристаллическое вещество без запаха. В основном используется как ингибитор воспламенения и как инсектицид желудочного действия главным образом в составе приманок для борьбы с огненными муравьями, ранее использовался для борьбы с другими видами муравьев и термитами. В США мирекс применяется в производстве пластмасс, резины, красок, бумаги и электротоваров в качестве антипирена /

под названием Дефлоран/. Данное применение не подлежит ограничению в США. Мирекс мало применялся в СССР, но все-таки такие попытки были и следы мирекса аналитики иногда определяют в объектах окружающей природной среды.

Мирекс относится к наиболее стабильным и стойким пестицидам. Период полураспада мирекса достигает 10 лет. В основном попадает в организм человека с пищей, в частности, с мясом, рыбой и дичью. Будучи липофильным соединением, мирекс депонируется в жировой ткани человека в большей степени, чем в других тканях, и его концентрации могут достигать до 5,94 мг/кг [11].

Вред от непосредственного контакта человека с мирексом не выявлен, однако, лабораторные исследования на животных позволили МАИР отнести его в группу 2В (возможно канцерогенные для человека) [9]. Мирекс передается через плаценту к плоду и выделяется с грудным молоком, его концентрации в молоке экспериментальных животных могут достигать до 21,5 мкг/кг жира [9,11]. У крыс, получавших мирекс с рационом в дозе 25 мг/кг в течение 78 дней, с молоком выделялось 11,3 мг/л, а в плодах, извлеченных на 19-й день беременности с помощью кесарева сечения, его содержание составляло 0,23 мг/кг массы тела [12]. Вместе с тем, при введении мирекса лабораторным животным в период лактации у вскармливаемого потомства наблюдаются развитие катаракты, неврологические изменения [10].

Пентабромдифениловый эфир (пента-БДЭ) (CAS № 32534-81-9) – белый кристаллический порошок, который относится к классу полибромированных дифениловых эфиров. Коммерческий продукт является смесью пента-БДЭ /~ 50-60%/, тетра-БДЭ /24-38% и гекса-БДЭ /4-12%/. Эти вещества сдерживают или подавляют горение в органических материалах, и поэтому они использовались в качестве антипиренов. Добавляются в эпоксидные смолы, фенольные смолы, ненасыщенные полиэфирные полиуретаны, текстиль. Основной сферой применения является производство пенополиуретана /может содержаться 10-18 % смесей пента-БДЭ/. Пенополиуретан используется главным образом при изготовлении мебели и обивочных материалов для отделки жилых помещений, а также в автомобильной и авиационной промышленности.

Пента-БДЭ широко распространен в окружающей среде всего мира. Токсикологические исследования свидетельствуют о репродуктивной токсичности, нейрогенетической токсичности и воздействии на тиреоидные гормоны у животных. Возможное воздействие на людей происходит через пищу, а также в процессе использования определенной продукции, контактов с воздухом и пылью в закрытых помещениях.

От матерей пента-БДЭ передается к эмбрионам и младенцам, вскармливаемым грудью, оказывая воздействие на нервную и эндокринную системы (табл.1) [13]. Информация о последствиях краткосрочного и долгосрочного воздействия на людей отсутствует, хотя нельзя не предположить, что к уязвимым группам можно отнести беременных женщин, а также детей в дородовой и ранний послеродовой период.

Основными источниками поступления полибромдифениловых эфиров в организм человека являются рыба и сельскохозяйственные продукты. Различные эпидемиологические исследования в разных странах свидетельствуют о выделении данных веществ через грудное молоко. У женщин, употребляющих в пищу рыбу с частотой 5-6 раз в неделю средние концентрации Пента-БДЭ в грудном молоке составляли 1,7 нг/г жира, в то время как при более редком употреблении 1-2 раза в неделю данный показатель составлял 0,77 нг/г жира [14]. Средний уровень содержания пента-БДЭ и тетра-БДЭ в материнском молоке здоровых жительниц центрального Тайваня составил 3.93 ± 1.74 нг/г жира, при этом расчетная суточная доза пента-БДЭ для грудного младенца составила 20,6 нг/кг веса тела/день после родов [10]. В образцах грудного молока 26 женщин из North Rhine Westfalia Германия концентрация пента-БДЭ в молоке у 25 была 0.62-11.1 мкг/кг жира. У некоторых китайских женщин уровень пента-БДЭ в грудном молоке достигал 50 мкг/кг жир, при этом, его концентрация в жировой ткани составляла 1,1 нг/г [10]. При обследовании кормящих женщин разных стран, концентрация пента-БДЭ в грудном молоке составила 0.51-3.2, 0.39, до 21,1 и 0.06-4.47 нг/г жира в Канаде, Финляндии, Японии и Швеции, соответственно [10]. Мировое производство пента-БДЭ по данным 1994 г. составляло 4000 тонн/год. Однако, в настоящее время эти показатели не актуальны для Европы, поскольку его производство и импорт снижается и уже в 1999 г. составлял примерно 1500 тонн/год. В России данные соединения не производились, а импортировались в виде антипиренов. По приближительной оценке потребление пента-БДЭ в России 90-х годов составило около 300 тонн/год [15].

Поэтапное прекращение производства и применения пента-БДЭ в мире приводит к сокращению его нынешнего использования, однако, многие используемые материалы, например, пенополиуретаны и пластмассы в электронном оборудовании, содержат пента-БДЭ, который медленно выделяется в окружающую среду.

Гексабромциклододекан (ГБЦД) (CAS № 25637-99-4) и 1,2,5,6,9,10 - **гексабромциклододекан** (CAS № 3194-55-6) – кристаллические вещества белого цвета. Нерастворимы в воде. Хорошо

растворимы в жирах, галогенсодержащих углеводородах, диоксане, мало растворимы в спиртах. Обладают отличным балансом термостабильности и огнезащитных свойств.

Используются в качестве огнестойкой добавки в производстве экструдированного пенополистирола и вспенивающегося полистирола, а также и для других пластических систем на основе стирола, используемых для изоляции в строительстве. В качестве антипирена применяются для обработки текстиля, а также в латексных связующих, клеях, ненасыщенных сложных полиэфирах и различных покрытиях. ГБЦД производится в Соединенных Штатах Америки, Европе и Азии, а также в Китае, и основная его доля, поступающая на рынок, используется в Европе.

ГБЦД попадает в организм человека, в основном, с загрязненными продуктами питания и пылью. Для детей, кормящихся грудью, главный источник ГБЦД – это молоко матери. Данные о концентрациях ГБЦД в грудном молоке колеблются от уровня ниже предела обнаружения до 188 нг/г лм /липидов молока/. Согласно исследованиям ЕС типичный диапазон общей концентрации ГБЦД в грудном молоке у людей, населяющих промышленные районы, представляется в диапазоне от <1 до 5 нг/г лм. В географическом плане, самые высокие уровни ГБЦД были обнаружены в материнском молоке в двух районах Северной Испании /Каталонии и Галисии/. В этих исследованиях сообщается об уровнях ГБЦД, варьирующихся в диапазоне от 3 до 188 нг/г и от 8 до 188 нг/г лм, при среднем значении, соответственно, 27 и 26 нг/г лм.

В исследовании, проведенном в Стокгольме (Швеция) было показано, что тенденции во времени свидетельствуют о повышении уровня ГБЦД в молоке до 2002 года, после чего происходит выравнивание. Согласно расчетам, произведенным ЕС в ходе оценки риска, через материнское молоко ГБЦД поглощается в объеме 1,5 нг/кг веса тела в сутки младенцами в возрасте 03 месяца и 5,6 нг/кг веса тела в сутки младенцами в возрасте 3-12 месяцев. Однако, используя данные об уровнях ГБЦД, обнаруженных в материнском молоке в некоторых районах на севере Испании /ЛаКорунья/, рассчитали, что поглощение ГБЦД одномесячными младенцами составляет 175 нг/кг веса тела в сутки. Это в 12 раз выше, чем расчетная суточная доза (РСД) для младенцев в возрасте 03 месяцев, определенная в оценке рисков ЕС и в 25-1 458 раз выше, чем РСД для взрослых в Швеции, Нидерландах, Великобритании и Норвегии. Данные из Китая, в основу которых положены уровни ГБЦД в материнском молоке 1237 доноров из 12 различных провинций в диапазоне значений от уровня ниже уровня об-

наружения до 2,78 нг/г, показывают РСД на уровне 5,84 нг/кг веса тела в сутки, исходя из массы тела 7,8 кг и потребления молока шестимесячными младенцами – показателей, установленных Агентством по охране окружающей среды США (Exposure Factors Handbook US EPA). Эта величина примерно в 3-10 раз ниже, чем РСД для детей в регионе ЕС, составляющая 15 и 56 нг/кг веса тела в сутки, соответственно для младенцев в возрасте от 0 до 3 месяцев и от 3 до 12 месяцев (European Commission, 2008). Все же, РСД для детей в Китае в 14 раз выше, чем для взрослых, где РСД для стандартного человека составляет 0,432 нг/кг веса тела в сутки [16,17].

Несмотря на то, что информации о токсичности ГБЦД для человека крайне мало, и концентрация его, обнаруживаемая в тканях человека, казалась бы, незначительна, ГБЦД может оказаться опасным для таких уязвимых групп, как эмбрионы и младенцы, особенно в силу наблюдаемой нейроэндокринной токсичности и его воздействия на внутриутробное развитие (табл.1).

2,4'-Дихлор-альфа-(пиримидин-5-ил)бензгидриловый спирт /Фенаримол; альфа(2-хлорфенил)-5-миримидинметанол) (CAS 60168-88-9) – белое кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, хорошо – в органических растворителях, жирах, выпускается в форме 12% концентрата эмульсии. Устойчив в нейтральной среде, с кислотами образует соли, растворимые в воде. В условиях хранения при 37°C стабилен в течение 9 месяцев. Быстро разлагается при воздействии солнечного света с образованием большого количества метаболитов. Применяется как локально-системный фунгицид листовного применения для борьбы с рядом болезней, включая порошкообразную плесень, долларовое пятно (ячейку) паршу, мучнистую росу яблони, огурцов открытого грунта, дынь, земляники способом опрыскивания растений в период вегетации 0,03-0,04%-ной эмульсией [18]. Коммерческий препарат, содержащий действующее вещество 2,4'-дихлор-альфа-(пиримидин-5-ил)бензгидриловый спирт называется Рубиган (120 г/л) разрешен для применения на территории Российской Федерации [19].

Хорошо растворяясь в жирах, при лактации поступает в организм ребенка, оказывает нейро-, кардио-, гепатотоксическое действие, вызывает изменения в почках и надпочечниках (табл.1).

Этофенпрокс – 2-(4-Этоксифенил)-2-метилпропил-3-феноксифениловый эфир (Требон /этопросифен/) (CAS № 80844-07-1) – твердое кристаллическое вещество белого цвета без запаха, Тпл. 36,4 – 37,5°C, Ткип. 208°C при 719,8 Па (5,4 мм рт. ст.). Практически нерастворим в воде, растворим в жирах. Устойчив в кислой и щелочной средах при комнатной температуре > 10 дн; при выдер-

живании (80°C) 3 мес. не разлагается. Фотостабилен при комнатной температуре > 1 мес.

Пестицид широкого спектра действия. Высокоэффективный контактный и желудочный яд, обладающий персистентным действием в различных полевых условиях [20].

Этофенпрокс накапливаясь в организме ребенка при лактации вызывает изменения функции печени, почек, надпочечников, системы крови (табл.1).

Флуфеноксурон – 1-(4-(2-хлор-альфа, альфа, альфа-трифтор-пара-толилокси)-2-фторфенил)-3-(2,6-дифторбензоил)мочевина (CAS № 101463-69-8) – бесцветное кристаллическое вещество без запаха, т. пл. 169 – 172°C (с разложением). Практически не растворим в воде, растворим в жирах, ацетоне, ксилоле, дихлорметане, гексане. Давление пара (20°C) $4,55 \cdot 10^{-9}$ мПа ($34 \cdot 10^{-15}$ мм рт. ст.). Гидролитически, фото- и термостабилен (до температуры 190°C). Высоко стабилен (биоразлагаемость продукта <4% в течение 28 дн.); имеет низкую испаряемость. Выпускается в виде 5%-го диспергируемого в воде концентрата.

Используется за рубежом в качестве инсектоакарицида. Регулятор роста насекомых и клещей, ингибирующий синтез хитина на молодых стадиях развития. Применяется для профилактической и ликвидирующей защиты древесины от древоразрушающих насекомых.

При добавлении вещества в корм крыс в дозе 50,190, 710 и 10000 ppm (4.26, 16.0, 60.98 и 907.4 мг/кг массы тела самок) и исследовании двух поколений отмечалось содержание флуфеноксурана в грудном молоке в количестве 449-973 ppm на первый день лактации, которое снижалось до 9,5-48,5 ppm к 21 дню лактации после отмены затравки [10]. Как липофильное вещество Флуфеноксурон накапливается в жировой ткани; воздействует на печень, почки и систему крови ребенка (табл.1).

Перфтороктановая сульфоновая кислота (CAS № 1763-23-1) и ее соли /перфтороктановый сульфонат, ПФОС/. ПФОС входят в группу веществ под названием «перфторалкиловые сульфонаты».

Эти соединения используются в качестве промежуточных продуктов при производстве противопожарной пены, ковров, кожаной одежды, текстиля, обивочной ткани, бумаги и упаковки, лакокрасочных материалов, чистящей продукции для применения в промышленности и домашних условиях, пестицидов и других инсектицидов, фотографии, фотолитографии и производстве полупроводников, гидравлических жидкостей и гальванических покрытий. ПФОС обладает чрезвычайной стойкостью и способностью к биологическому накоплению, не разлагается

в окружающей среде. Высокие концентрации этого вещества были обнаружены в Арктике, далеко от источника производства. В результате переноса на большие расстояния в окружающей среде с большой вероятностью может приводить к существенным негативным последствиям для здоровья людей и окружающей среды. ПФОС связываются с белками крови и печени, обнаруживаются в грудном молоке. Уменьшают вероятность зачатия у женщин, снижают уровень тестостерона и повышают ЛГ и ФСГ у мужчин [21,22,23].

По данным исследований ВОЗ Европейского региона 2007 г. уровень ПФОС в грудном молоке женщин Республики Молдова, Литвы и Таджикистана составил 65.2, 29.3 и 11,1 нг/г липидов, соответственно [24].

Исследовательская группа из Гарвардской школы общественного здоровья Чана (Harvard T.H. Chan School of Public Health, США), наблюдавшая за состоянием 81 ребенка, родившихся на Фарерских островах в период с 1997 по 2000 год и изучавшая уровень пяти разных перфторалкиловых соединений в крови у детей сразу после рождения, в возрасте 11, 18 месяцев и 5 лет установила, что концентрация ПФОС в крови детей, находящихся на грудном вскармливании, ежемесячно возрастает на 20-30%. Опасность ПФОС для детского организма заключается в том, что они вызывают нарушение нейropsychического развития, воздействуют на печень, иммунную и эндокринную системы (табл.1).

Пентадекафтороктановая кислота (Перфтороктановая кислота (ПФОК) (CAS № 335-67-1) – синтетическая кислота – твердое кристаллическое вещество, растворимо в воде и жирах. Используется как катализатор при производстве антипригарного покрытия и широко применяется в различных областях промышленности. Также известна под названием С8. Наиболее известное применение этой кислоты – это производство тефлона, Нафiona, а также других огнеупорных, влагоустойчивых и непачкающихся материалов. Соли с этим анионом используются в качестве ПАВ, в частности, для эмульсионной полимеризации при получении фторполимеров.

Многочисленные исследования подтверждают токсичность и канцерогенность ПФОК. Проникновение перфтороктановой кислоты в окружающую среду в первую очередь связано с производственными утечками. Другой путь проникновения ПФОК в окружающую среду - производственные загрязнения политетрафторэтилена и изделий из него.

ПФОК и ПФОС слегка липофильны, растворимы в воде и связываются, в основном, с белками. По данным Агентства по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency,

ЕРА) перфтороктановая кислота может способствовать повышению уровня холестерина и триглицеридов в крови, а, следовательно, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов.

ПФОК способна проходить через плацентарный барьер и проникать в систему кровообращения эмбриона. Это факт вызывает особую обеспокоенность, поскольку было обнаружено, что ПФОК оказывает токсичное воздействие на репродуктивную функцию экспериментальных животных [24]. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР) ПФОК отнесена в группу 2Б (возможно канцерогенные для человека) [9].

По данным RTECS при внутрижелудочном введении мышам ПФОК в количестве 85 мг/кг в течение 1-17 дней беременности, 50 мг/кг в течение 8-17 дней беременности или 30 мг/кг в период 12-17 дней беременности наблюдалось выделение вещества с грудным молоком [25].

ПФОК обнаруживается в грудном молоке женщин по всему миру в различных количествах: у жительниц Европы и Северной Америки ПФОК регистрировали в количествах 50-300 нг/л (1999-2007 гг.); по данным обследований 2004 г. в Швеции и Китае содержание ПФОК в материнском молоке составило 209-492 нг/л и 47-210 нг/л, соответственно; в 2007 году в Японии у 44% обследованных значения ПФОК достигали 340 нг/л.

При обследовании в 2006 г. жительниц Баварии /Германия/ в 16% случаев регистрировалась ПФОК в количествах 200-460 нг/л; у 55% обследованных женщин North Rhine-Westphalia /Германия/ ПФОК обнаруживалась в количествах 80-610 нг/л грудного молока (2007 г.) [9] Норвежские исследования показали, что при грудном вскармливании в течение 6 месяцев аккумулируется до 4,1 нг ПФОК на кг массы тела младенца, что в 15 раз выше, чем у взрослых. Накапливаясь в организме оказывает нейро-, гепатотоксическое действие; нарушает функционирование желез внутренней секреции, минеральный, липидный обмен эндокринные нарушения; вызывает изменения в крови (табл.1).

Хлоралканы C14-17 (CAS № 85535-85-9) – хлорированные парафины со средней цепью – жидкость со слабым запахом. Не растворимы в воде, растворимы в жирах, большинстве ароматических углеводородах, хлорированных растворителях, сложных эфирах и кетонах.

Основными сферами использования хлорпарафинов являются – присадки в растворах для обработки металлов, вторичные пластификаторы и антипирены в пластмассах, особенно ПВХ, антипирены в резинах, особенно в конвейерных лентах; в качестве пластификаторов в производстве красок и лаков; в производстве строительных материалов /пластификаторы/ антипирены в уплотнителях, клеях, шпаклевках, наполните-

Таблица 1

Химические вещества, оказывающие воздействие на лактацию или через нее

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Основное воздействие на грудного ребенка
1	гамма-1,2,3,4,5,6-Гексахлорциклогексан (Линдан)	58-89-9	Пестицид	Неврологические, гематологические изменения, гепатотоксичность, изменения надпочечников
2	Додекахлорпентацикло-[5.2.1.0 ^{2.6} .0 ^{3.9} .0 ^{5.8}]-декан (Мирекс)	2385-85-5	Пестицид и промышленный химикат	Неврологические изменения; депонирование в жировой ткани; развитие катаракты
3	2,3,5-Тетрабром-4-(2-бромфенокси)-бензол (пентабромдифениловый эфир)	32534-81-9	Промышленный химикат	Нейрогенетическая токсичность; воздействие на щитовидную железу
4	Хлоралканы C14-17 (хлорированные парафины C14-17)	85535-85-9	Промышленный химикат	Гепатотоксичность; воздействие на эндокринную систему
5	Гексабромциклододекан	25637-99-4	Промышленный химикат	Нейротоксичность; нарушения функции эндокринной системы; депонирование в крови, плазме и жировой ткани
6	1,2,5,6,9,10-Гексабромциклододекан	3194-55-6		
7	2,4,-Дихлор-альфа-(пиримидин-5-ил) бензгидриловый спирт (Фенаримол)	60168-88-9	Пестицид	Нейротоксичность; кардиотоксичность; гепатотоксичность; изменения почек, надпочечников

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Основное воздействие на грудного ребенка
8	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфовая кислота (Перфтороктансульфовая кислота)	1763-23-1	Промышленный химикат	Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, иммунотоксичность; нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
9	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат калия (Перфтороктансульфонат калия)	2795-39-3		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
10	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат диэтанолamina (Перфтороктансульфонат диэтанолamina)	70225-14-8		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
11	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат аммония (Перфтороктансульфонат аммония)	29081-56-9		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
12	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат лития (Перфтороктансульфонат лития)	29457-72-5		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
13	2-(4-этоксифенил)-2-метилпропил 3-феноксibenзиловый эфир (Этофенпрокс)	80844-07-1	Пестицид	Изменение печени, почек, надпочечников, крови
14	Пентадекафтороктаноат аммония	3825-26-1	Промышленный химикат	Гепатотоксичность; нарушения функции почек, селезенки; изменения крови; эндокринные нарушения
15	Пентадекафтороктановая кислота	335-67-1		Нейротоксичность; гепатотоксичность; эндокринные нарушения; нарушение минерального и липидного обмена; изменения крови
16	1-(4-(2-хлор-альфа, альфа, альфа-трифтор-пара-толилокси)-2-фторфенил)-3-(2,6-дифторбензолил) мочевиha (Флуфеноксурон)	101463-69-8	Пестицид	Депонирование в жировой ткани; гепатотоксичность; изменения почек и крови

лях/, а также в качестве обезжиривающих средств при обработке кож.

Результаты тестов на животных показывают, что хлорированные парафины относятся к малоопасным веществам при однократном и кратковременном воздействии. Однако, они могут оказывать долгосрочное воздействие на здоровье. Дозы 4-10 г/кг не токсичны, что эквивалентно питьевой одноразовой дозе 250-600 мл жидкого хлорированного чело-

века для среднего человека. В долгосрочных исследованиях было установлено, что хлорированные парафины оказывают токсическое воздействие на почки и печень лабораторных животных, а также выделяется при лактации, оказывая воздействие на развивающийся организм (табл.1) [26,27].

Негативное влияние на развивающийся организм веществ, воздействующих через лактацию послужило для мирового сообщества

основанием для принятия действенных мер по ликвидации и/или минимизации риска их воздействия на организм ребенка на глобальном уровне (табл.2). Так, Линдан, Мирекс, полибромдифениловые эфиры, гексабромциклододекан включены в Приложение А (Ликвидация), перфтороктансульфонаты в приложение В (Ограничения) Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях [6]. Кроме того, все приведенные в статье соединения, за исключением хлорированных парафинов С14-17, 1,2,5,6,9,10- гексабромциклододекана, Этофенпрокса, подпадают также под процедуру предварительного обоснованного согласия Роттердамской конвенции о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных

опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле [7], сторонами которых является Российская Федерация.

Количество используемых хлоралканов С14-17 регулируется Директивой ИРПС – 96/61/ЕС (Integrated Prevention and Pollution Control – ИРПС) «Директива об интегрированном предотвращении и контроле загрязнения окружающей среды». Кроме того, некоторые национальные законодательства регулируют использование продукции, содержащей хлорированные парафины со средней цепью. В Германии отходы, содержащие хлорированные парафины классифицируются как потенциально опасные. В Норвегии хлоралканы С14-17 включены в национальный «Список приоритетных веществ», выброс которых сокращается с 2010 г.

Таблица 2

Регулирование химических веществ в соответствии с Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях и Роттердамской конвенцией о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Стокгольмская конвенция о СОЗ	Роттердамская конвенция о ПОС
1	гамма-1,2,3,4,5,6-Гексахлорциклогексан (Линдан)	58-89-9	Пестицид	Приложение А (Ликвидация) новые СОЗ	Приложение III
2	Додекахлорпентацикло-[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,9} 0 ^{5,8}]-декан (Мирекс)	2385-85-5	Пестицид и промышленный химикат	Приложение А (Ликвидация) /входит в первые 12 СОЗ –«Грязная дюжина»/	РIS циркуляр
3	2,3,5-Тетрабром-4-(2-бромфенокси)бензол (пентабромдифениловый эфир; пентабромдифенилоксид) 1,1'-Оксибистетрабромбензол (тетрабромдифениловый эфир; тетрабромдифенилоксид)	32534-81-9	Промышленный химикат	Приложение А (Ликвидация) новые СОЗ Коммерческий пентабромдифениловый эфир (содержит тетрабромдифениловый эфир и пентабромдифениловый эфир)	Приложение III Коммерческий пентабромдифениловый эфир (содержит тетрабромдифениловый эфир и пентабромдифениловый эфир)
		40088-47-9			
4	Хлоралканы С14-17 (хлорированные парафины С14-17)	85535-85-9	Промышленный химикат	-----	-----
5	Гексабромциклододекан	25637-99-4	Промышленный химикат	Приложение А (Ликвидация) новые СОЗ	-----
6	1,2,5,6,9,10- Гексабромциклододекан	3194-55-6	Промышленное применение	-----	-----
7	2,4,-Дихлор-альфа - (пиримидин-5-ил) бензгидриловый спирт (Фенаримол)	60168-88-9	Пестицид	-----	РIS циркуляр (ЕС)

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Стокгольмская конвенция о СОЗ	Роттердамская конвенция о ПОС
8	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8 - Гептадекафтороктан-1-сульфовая кислота (Перфтороктансульфовая кислота)	1763-23-1			Приложение III
9	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат калия (Перфтороктансульфонат калия)	2795-39-3			Приложение III
10	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат диэаноламина (Перфтороктансульфонат диэаноламина)	70225-14-8	Промышленный химикат	Приложение В (Ограничение)	Приложение III
11	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат аммония (Перфтороктансульфонат аммония)	29081-56-9			Приложение III
12	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат лития (Перфтороктансульфонат лития)	29457-72-5			Приложение III
13	2-(4-этоксифенил)-2-метилпропил 3-феноксипбензиловый эфир (Этофенпрокс)	80844-07-1			Пестицид
14	Пентадекафтороктаноат аммония	3825-26-1	Промышленный химикат	-----	PIS циркуляр ПФОК соли и эфиры (Норвегия)
15	Пентадекафтороктановая кислота	335-67-1		-----	
16	1-(4-(2-хлор-альфа, альфа, альфа-трифтор-паратолилокси)-2-фторфенил)-3-(2,6-дифторбензолил)мочевина (Флуфенкурон)	101463-69-8	Пестицид	-----	PIS циркуляр (ЕС)

Форум пользователей хлоралканов C14-17 в Великобритании, состоящий из пользователей и поставщиков, добровольно принял решение о сокращении рисков для окружающей среды Великобритании от хлорированных парафинов. В Российской Федерации в настоящее время нет ограничений по производству и использованию хлорпарафинов со средней цепью, в особенности за счет сокращения выбросов.

Следует отметить, что мировым сообществом практически для каждого представленного в статье вещества предложены более безопасные и весьма экономичные аналоги, которые активно внедряются, особенно, в странах Евро-

пейского Союза, сводя до минимума риск их воздействия на организм.

Заключение. Представленный перечень веществ, влияющий через лактацию на развивающийся организм, вошел в проект новой редакции СанПиН 2.2.0555- «Гигиенические требования к условиям труда женщин», для их безопасного регулирования. Кроме того, РФ, являясь стороной Стокгольмской и Роттердамской конвенций должна более активно внедрять регуляторные меры в практику, создать национальную систему по выводу из обращения чрезвычайно и высокоопасных веществ и замены их безопасными аналогами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Пятое пересмотренное издание. Организации Объединенных Наций Нью-Йорк и Женева, 2013.-638 с.
2. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство.-М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора.-2014.-639 с.
3. Хамидулина Х. Х., Дорофеева Е. В., Фесенко М. А. Современные подходы к формированию национального перечня химических веществ, обладающих воздействием на репродуктивную функцию и развитие потомства. // ж. Токсикологический вестник.-Москва.-2014.-№ 4.-С.2-17.
4. Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorisation. REACH Regulation (EC1907/2006).
5. REGULATION (EC) № 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending

- Regulation (EC) № 1907/2006.
6. Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях. Текст и приложения. Изд. Секретариата Стокгольмской конвенции и СОЗ и Подразделения по химическим веществам Программы Организации объединенных наций по окружающей среде (ЮНЕП).-Швейцария, Женева.-2001.-53 с.
7. Роттердамская конвенция «О процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле» /http://www.pic.int/
8. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.4 Характеристика рисков линдана, 2006.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC. 1987.-Suppl.7; 2010.-V.110; 2016.-V.113.
10. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).-U.S. National Library of Medicine.
11. Канцерогенные вещества. Материалы МАИР. Спр. пер. с англ. п/р В.С.Турусова.-М., Медицина, 1987.- С.158-161.
12. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Мирекс.-Женева, ВОЗ, 1989.-№44.-60 с.
13. Polybrominated Flame

- Retardants (PBFRs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20. Australian Government. Department of Health and Ageing NICNAS.-Australia, 2001.
14. Pentabromodiphenyl ether (CAS No. 32534-51-9) and Pentabromodiphenyl ether commercial mixtures. Decision Guidance Documents. UNEP and FAO. Rotterdam Convention.-Geneva, 2013.
15. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.1 Характеристика рисков по промышленному пентабромдифениловому эфиру, 2006 г.
16. UNEP/POPS/POPRC.6/13/Add.2 Характеристика рисков по гексабромциклододекану, 2010.
17. Hexabromocyclododecane. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 34. Australian Government. Department of Health and Ageing NICNAS.- Australia, 2012.
18. Справочник по пестицидам: Гигиена применения и токсикология / Сост. Л.К.Седокур; Под ред. А.В.Павлова.-3-е изд., испр. И доп.-Киев, изд. Урожай, 1986.-С.48-49.
19. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. 2013 год. (ув. Минсельхозом России) (по состоя-

- нию на 12.02.2013)
20. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. Спр. п/р В.А.Филова и др.-С.-П., Химия, 1994.-С.314.
21. Perfluorooctane sulfonic acid, perfluorooctane sulfonates, perfluorooctane sulfonamides and perfluorooctane sulfonyls. Decision Guidance Documents. UNEP and FAO. Rotterdam Convention.-Geneva, 2013.
22. Амирова З. К., Сперанская О. А. Новые стойкие органические супертоксиканты и их влияние на здоровье человека.- Изд. Москва, 2016.- 169 с.
23. UNEP/POPS/POPRC.3/20/Add.5 Risk management evaluation on perfluorooctane sulfonate.-Geneva, 2007.
24. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейской региональное бюро ВОЗ, 2015 г. -88 с.
25. CCOHS Disk Information Service RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, 2016.
26. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
27. OECD Existing Chemicals Screening Information data Sets (SIDS).

REFERENCES:

1. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals(GHS). Fifth revised edition. United Nations, New York and Geneva, 20038 pp. (in Russian).
2. Evaluation of the toxicity and hazards of chemical substances and their mixtures for human health: Rukovodstvo. М. : Federal Center of Hygiene and Epidemiology Rospotrebnadzora., 2014.-639 p..
3. Khamidulina Kh.Kh., Dorofeeva E.V., Fesenko M.A. Present approaches to developing a national list of chemicals having an adverse effect on the reproductive system and development of posterity.//Toxicological Review.- Moscow.-2014.-№ 4.-С.2-17 (in Russian).
4. Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorisation. REACH Regulation (EC1907/2006).
5. REGULATION (EC) № 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) № 1907/2006.

6. The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Text and applications. Ed. Secretariat of the Stockholm Convention and POPs and Chemicals, the United Nations Environment Programme (UNEP) - Switzerland Geneva.-2001.-53p.(in Russian).
7. Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade. http://www.pic.int/(in Russian).
8. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.4 Характеристика рисков линдана, 2006.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC. 1987.-Suppl.7; 2010.-V.110; 2016.-V.113.
10. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).-U.S. National Library of Medicine.
11. Carcinogenic substances. IARC Documents. Reference book. Translation from English into Russian.V.S.Tursova.-M., Mtdisina, 1987.-p.158-161 (in Russian).
12. Hygienic criteria of the environmental health ,WHO.Mirex , Geneva, WHO, 1989.-No 44.-60 pp. (in Russian).
13. Polybrominated Flame

- Chemical Assessment Report No Australian Government. Department of Health and Ageing NICNAS.-Australia, 20
14. Pentabromodiphenyl ether(CAS No. 32534-51-9) and Pentabromodiphenyl ether commercial mixtures. Decision Guidance Documents. UNEP and FAO. Rotterdam Convention.-Geneva, 2013.
15. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.1 Risk profile on commercial pentabromodiphenyl ether,2006.(in Russian).
16. UNEP/POPS/POPRC.6/13/Add.Risk profile on Hexabromocyclododecane, The Risk Profile of Lindane (in Russian). 2010
17. Hexabromocyclododecane. Priority Existing Chemical Assessment Report No. Australian Government.Department of Health and Ageing NICNAS.- Australia, 2012.
18. Handbook of Pesticide. Health and Toxicology application / Comp. L.K.Sedokur; Ed. A.V.Pavlova., 3rd ed., Rev. And Sub-Kiev, Ed. Urozhay, 1986.-P.48-49. (in Russian)/
19. The State catalog of pesticides and agrochemicals permitted for use in the Russian Federation. 2013.(Approved by the. Ministry of Agriculture of Russia) (as of 02/12/2013)(in Russian).
20. Hazardous chemicals. Halogen- and

- carbon-oxygen bond. Ref. n / p V.A.Filova and dr.-S.-P., Chemistry, 1994, p.314. (in Russian).
21. Perfluorooctane sulfonic acid, perfluorooctane sulfonates, perfluorooctane sulfonamides and perfluorooctane sulfonyls. Decision Guidance Documents. UNEP and FAO. Rotterdam Convention.-Geneva, 2013.
22. Amirova Z.K., Speranskaya O.A New persistent organic supertoxicants and their impact on Human Health. Univ. Moscow, 2016.- 169 p.(in Russian).
23. UNEP/POPS/POPRC.3/20/Add.5 Risk management evaluation on perfluorooctane sulfonate.-Geneva, 2007.
24. Human Biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office, 2015 -88 p. (in Russian).
25. CCOHS Disk Information Service RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, 2016.
26. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
27. OECD Existing Chemicals Screening Information data Sets (SIDS).

Kh.Kh. Khamidulina ^{1,2}, E.V. Dorofeeva¹

ABOUT SUBSTANTIATION OF THE NATIONAL INVENTORY OF HAZARDOUS SUBSTANCES POSING ADVERSE DEVELOPMENTAL EFFECTS VIA LACTATION

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Rospotrebnadzor, 117105 Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, 123993 Moscow, Russian Federation.

The international hazard classification for chemical substances and mixtures affecting the reproductive system covers also adverse developmental effects via lactation, along with assessment of their adverse effects on the male and female sexual function and fertility. Toxicological characteristics are reported that present hazard to breastfed children and are regulated at the domestic and international levels.

Keywords: chemical substances, toxicity, lactation.

Материал поступил в редакцию 16.08.2016 г.

УДК 546.16:613.64:615.9

О ЕДИНООБРАЗИИ ФЕНОМЕНОЛОГИИ И МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ ТАК НАЗЫВАЕМОГО «СОЧЕТАННОГО» ДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА И ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ)

Б.А. Кацнельсон¹,
М.П. Сутункова¹, Н.А. Цепилов¹,
В.Г. Панов², А.Н. Вараксин²,
В.Б. Гурвич¹, И.А. Минигалиева¹,
И.Е. Валамина³, О.Г. Макеев³,
Е.В. Мещерякова³

¹ФБУН Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора (ФБУН ЕМНЦПОЗРПП), 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Институт промышленной экологии Уральского Отделения РАН (ИПЭ УрО РАН), 620219, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Уральский государственный медицинский университет (УГМУ), 620028, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Три группы крыс получили на протяжении 6 недель 18 в/б инъекций фтористого натрия в дозе, эквивалентной 0,1 ЛД₅₀. Две из них и две из трёх групп, получивших такие же инъекции физ. раствора, подвергались воздействию на всё тело постоянного магнитного поля (ПМП) с индукцией 25 мТл в течение 2 или 4 часов в день по 5 раз в неделю. После завершения экспозиций было оценено большое число функциональных и биохимических показателей, а также гистологическая картина бедренной кости с морфометрией. Математический анализ, основанный на модели поверхности отклика, показал, что в полном соответствии с ранее найденным для комбинированной токсичности разных химических веществ, сочетанное вредное действие химического и физического факторов характеризуется типологическим разнообразием в зависимости не только от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, но также от дозы и уровня эффекта. С этой точки зрения, все те показатели, по которым наблюдались статистически значимые эффекты хотя бы в одной группе крыс, определяли четыре типа действия: (I) преимущественно однофакторное; (II) однонаправленное аддитивное; (III) синергизм (однонаправленное супераддитивное); (IV) антагонизм, включая как однонаправленное субаддитивное, так и все количественные варианты противонаправленного.

Ключевые слова: фторид, постоянное магнитное поле, сочетанное вредное действие.

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, bkaznelson@etel.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией токсикологии окружающей среды отдела токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, marinasantunkova@yandex.ru

Цепилов Николай Александрович (Tsepilov Nikolay Aleksandrovich), врач по гигиене труда отдела организации медицины труда ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, sepilov@ymrc.ru

Панов Владимир Григорьевич (Panov Vladimir Grigoryevich), к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, vpanov@escko.uran.ru

Вараксин Анатолий Николаевич (Varaksin Anattoliy Nikolayevich), д. ф.-м.н. профессор, заведующий лабораторией математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, varaksin@escko.uran.ru

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), д.м.н., директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, gurvich@ymrc.ru

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией промышленной токсикологии отдела токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru

Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina Irene Evgenevna), к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, ivalamina@mail.ru

Макеев Олег Германович (Makeyev Oleg Hermanovich), д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной и генной терапии Института медицинских клеточных технологий, ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, oomt305@mail.ru

Мещерякова Екатерина Владимировна (Meshcheryakova Ekaterina Vladimirovna), младший научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, katusha-ugma@rambler.ru

Введение. В отечественной гигиенической терминологии довольно давно стихийно сложилось и постепенно стало почти официальным различие понятий «комбинированное действие вредных веществ», под которым подразумевается одновременное или последовательное действие на организм нескольких веществ при одном и том же пути поступления; «комплексное действие вредных веществ», когда они поступают в организм одновременно, но разными путями, и «сочетанное действие» – одновременное или последовательное воздействие на организм факторов различной природы (химических, физических, биологических). Нечёткая определённость критериев этой классификации, бросается в глаза (почему, например, разные пути поступления ядов в организм имеют якобы значение только тогда, когда оно происходит одновременно, между тем как поступление разных ядов одним путём, а также воздействие факторов разной природы учитываются как при одновременном, так и при последовательном варианте?).

К тому же, лингвистическая неопределённость указанных терминов крайне затрудняет понимание их зарубежными гигиенистами и токсикологами, поскольку слово «сочетание» переводится на европейские языки как combination (англ.), combinaison (фр.), Kombination (нем.) и т.п., так что термины «комбинированное» и «сочетанное» действие оказываются синонимами. Переведя же на английский, например, язык термин «комплексное действие» как «complex action», мы дадим носителю языка понять только то, что оно является сложным, а не простым, но ведь это же можно сказать ещё с большим основанием о комбинированном действии, а никакому намёку на разные пути поступления термин не даёт ни в оригинале, ни в переводном варианте.

Неудивительно, что похожей терминологической классификации мы не находим в зарубежной научной литературе и, например, характерное для алюминиевой промышленности сочетание вредных факторов химической (фториды, ПАУ) и физической природы (магнитные поля) давно было описано как комбинированное вредное действие [1].

Главное однако, не в этих языковых барьерах, преодолеть которые при необходимости как-то можно было бы¹, а в том, действительно ли существуют принципиальные различия между рассматриваемыми вариантами вредных экспозиций. Известно, что механизмы комбинированной токсичности меньше всего связаны с химическим взаимодействием ядов в месте поступления (хотя в некоторых случаях и оно играет роль), но зна-

чительно больше – с прямым и опосредованным взаимовлиянием сложных и многоуровневых механизмов, контролирующих их токсикокинетику (включая биотрансформацию) и токсикодинамику ([2-6] и др.). В такой ситуации ни совпадение или несовпадение путей введения ядов, ни одновременность или последовательность их воздействия едва ли могут играть ключевую роль и служить существенными классификационными критериями.

Наряду с этим, интегральные и неспецифические ответы организма на действие вредных факторов разной природы (в частности, химической и физической) имеют очень много общего, а что касается более специфических ответов, то по ним два разных яда могут отличаться друг от друга даже сильнее, чем какой-то конкретный яд от конкретного физического фактора. Поэтому логично предположить, что механизмы «сочетанного» и «комбинированного» действия могут и не различаться настолько радикально, чтобы оправдать отнесение их к двум разным классам токсикологических явлений.

В свете именно этого утверждения, мы поставили перед собой задачу оценить то, в какой мере сложная и неоднозначная типология комбинированной токсичности и способы её математического описания, за последние годы изученные нами на нескольких бинарных токсичных комбинациях солей свинца, кадмия, фтора, марганца, никеля, хрома, а также наночастиц оксидов марганца и никеля [7–11] и обобщённых недавно на страницах этого журнала [5], могут оказаться вполне адекватными для специально изученного в аналогичном по дизайну субхроническом эксперименте типичного случая «сочетанного» воздействия токсичного химического вещества (фторида натрия) и физического агента (постоянного магнитного поля – ПМП).

Для анализа этой проблемы, имеющей широкое методологическое значение, мы выбрали то сочетание факторов, которому подвергается большое число рабочих, занятых в электролитическом производстве алюминия [1,12,13]. Отметим, что несмотря на тенденцию к значительному повышению силы тока на электролизёрах, достигшей сотен кА, индукция ПМП на рабочих местах остаётся, по данным замеров, проводившихся нашим Центром, в большинстве точек не выше 40 мТл. Это на порядки ниже, чем привлёкшие к себе намного большее внимание исследователей магнитные поля, воздействующие на пациента при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – обычно от 0,2 до 3,0 Тл, а на наиболее мощных современных установках – до 8-9 Тл. Однако суммарная длительность профессиональной ПМП-экспози-

¹ Такая попытка была сделана в 1982 международной рабочей группой, подготовившей «English-Russian glossary of selected terms in preventive toxicology : interim document».

ции гораздо больше, чем при МРТ, причём даже вышеуказанные низкие уровни магнитной индукции в цехах электролиза алюминия на несколько порядков превышают среднюю мощность магнитного поля Земли (0,05 мТл на широте 50°). Между тем, возможность неблагоприятных биологических и патологических эффектов возмущений этого поля («магнитных бурь») хорошо известна.

В обширной литературе, включающей достаточно авторитетные обзорные документы [14,15] посвящённые полисистемному действию на организм, как правило, значительно более сильных ПМП, предлагается большое число первично физических, а также биологически опосредованных механизмов, с которыми может оно быть связано. Однако экспериментальные данные, подтверждающие соответствующие эффекты этого действия, довольно противоречивы. Ещё менее надёжно что-либо известно о вредных эффектах слабых постоянных (или крайне низкочастотных) магнитных полей и почти ничего – о комбинированном/сочетанном действии таких полей и токсических веществ. Впрочем, согласно мета-анализу литературных данных, ПМП, вероятнее всего, усиливает действие химических канцерогенов [16]

Что же касается фтора (присутствующего в воздухе электролизных цехов в форме газообразных и твёрдых фторидов различной растворимости), то его токсическое действие исследовалось и обобщалось в огромном числе работ, относящихся как к клинике профессионального или эндемического флюороза, так и к его экспериментальному моделированию (например [17,18]).

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на аутбредных белых крысах-самках, по 15 особей в каждой группе, в соответствии с «Правилами лабораторной практики Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г №708н»). В трёх группах создавалась субхроническая фторидная интоксикация повторными в/б инъекциями 0,5 мл раствора NaF в разовой дозе 3.19 мг F/кг, эквивалентной 0,1 ЛД₅₀, 3 раза в неделю на протяжении 6 недель; ещё три группы параллельно получали такие же инъекции физ.раствора. На протяжении тех же 6 недель по две группы из числа получавших и не получавших токсическое воздействие подвергались по 5 раз в неделю 2- или 4-часовому воздействию ПМП 25±0,05 мТл на всё тело в специально сконструированной установке соленоидного типа. Удвоение времени разовой экспозиции мы рассматриваем как эквивалент удвоения поглощённой дозы магнитной энергии. Предварительное распределение крыс между 6-тью группами было рандомизированным, но о его адекватности косвенно свидетельствует практическое совпадение исходных показателей средней массы тела (от 208,3±2,8 г до

211,3±2,7 г в группах, подвергнутых воздействию ПМП и/или фторида, и 208,0±3,6 г, в группе, получавшей только инъекции физ.раствора, далее обозначаемой как контрольная).

Каждые 2 недели проводили определение массы тела и СПП, «норковый рефлекс» и сбор суточной мочи для определения объёма диуреза, плотности, содержания фтора (потенциометрически), а в последней пробе – также копропорфирина, дельта-аминолевулиновой кислоты и креатинина. Животных умерщвляли быстрой декапитацией, органы взвешивали, а в собранной крови определяли комплекс гематологических показателей с помощью автоматического анализатора МУТНІС-18, число ретикулоцитов стандартной методикой, активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов цитохимически, а также ряд биохимических показателей: общий белок сыворотки, альбумин, глобулины, триглицериды, холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, билирубин, церулоплазмин, креатинин, восстановленный глутатион, малонилдиальдегид (МДА), щелочная фосфатаза, аланин- и аспартат-аминотрансферазы (АлТ, АсТ), гамма-глутамилтрансфераза, тироксин, триодтиронин, тиреотропный гормон гипофиза, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, прогестерон, дегидроэпандростерон сульфат, эстрадиол, нейрон-специфическая эналаза.

Гистоморфологическое исследование бедренной кости было проведено только в контрольной группе и в группах, подвергавшихся воздействию фторида и/или 4-часовых ПМПх-экспозиций (по 4 крысы от каждой группы). Морфометрия включала в себя: планиметрическую оценку доли губчатой кости эпифиза, приходящейся на трабекулы (с помощью сетки Автандилова [19]), измерение толщины росткового хряща, костной стенки диафиза, надкостницы, числа остеоцитов на единицу площади среза через диафиз (с помощью программы распознавания образов CellSens (Olympus, Münster, Germany)).

Статистическая значимость различий между средне-групповыми показателями оценивалась по *t*-тесту Стьюдента. Как и в наших последних работах по комбинированной токсичности [9-11, 20] для математического моделирования «сочетанного» действия ПМП и фторида мы использовали метод построения поверхности отклика – Response Surface Methodology (RSM), который является обобщением методов, основанных на дисперсионном анализе (ANOVA) и на математической теории планирования эксперимента, использовавшихся нами первоначально [7] Уравнение, описывающее функцию поверхности отклика $Y = Y(x_1, x_2)$, в нашем случае имеет вид:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 \quad (1)$$

где y – показатель, по которому оценивается

эффект, x_1 и x_2 - дозы агентов. Коэффициенты уравнения подбирались методом наименьших квадратов по экспериментальным данным. Следует иметь в виду, что согласно теории RSM, даже 2-уровневая модель (1), в которой один из уровней равен нулю, позволяет предсказывать значение отклика у для любой комбинации доз действующих факторов в границах фактического диапазона. Сечение поверхности на заданном уровне отклика даёт изоболограммы комбинированного действия двух факторов.

Результаты и обсуждение. Ограниченный объём этой статьи не позволяет привести в ней все фактические результаты измерений по 50 функциональным и биохимическим показателям в 6 группах крыс. Отметим лишь, что статистически значимые сдвиги по сравнению с контрольными величинами получены по 13 таким показателям при действии одного фторида, только по одному при действии меньшей, но по 17 – при действии большей дозы ПМП, в то время как при сочетании этих же доз ПМП с фторидом – соответственно, по 9 и 11. Как эти сдвиги, так и те, по которым статистическая значимость была недостаточной, по многим показателям оказались при действии ПМП и фторида однонаправленными (например, увеличение СПП, снижение числа заглядываний в «норки», снижение относительной массы печени, увеличение содержания билирубина в сыворотке, числа эритроцитов и гематокрита, гранулоцито-моноцитарный лейкоцитоз и др.), но по некоторым другим – противоположными (например, относительная масса селезёнки была значительно увеличена при действии фторида, не изменена при действии меньшей и значимо снижена при действии большей дозы ПМП). Оба фактора вызвали увеличение коэффициента фрагментации ДНК

в клетках костного мозга (в случае ПМП – дозозависимое), но только фторид – в циркулирующих ядерных клетках крови. Отметим, что ДНК-фрагментирующее действие ПМП недавно показано «ин витро» [21] Заметное и статистически значимое увеличение концентрации фтора в моче (равной в контроле $0,21 \pm 0,01$ мкг/мл) было выявлено уже при первом измерении и сохранялось до конца эксперимента, но только в группах, получавших NaF обособленно ($1,58 \pm 0,28$ мкг/мл) или в сочетании с ПМП в меньшей ($1,73 \pm 0,24$ мкг/мл) или большей дозировке ($1,38 \pm 0,28$ мкг/мл). Это позволяет рассматривать любые сдвиги показателей в первой подопытной группе по сравнению с контрольной как признаки развивающейся фтористой интоксикации². Однако практически, ни один из них не является для неё специфичным, как видно хотя бы из вышеприведенного сопоставления с группами, получавшими только ПМП. Следует подчеркнуть, что и этот фактор, несмотря на относительно низкий уровень и малую длительность воздействия, не превышающие параметры, характерные для производства алюминия, оказался безусловно действующим на организм, хотя, в основном, и столь же не специфично.

В этой связи, особо следует остановиться на изменениях, обнаруженных при гистологическом изучении кости (см. пример на рис. 1 и среднegrupповые морфометрические характеристики в табл. 1).

Разнообразное вредное действие фтора на скелет давно известно и по клиническим (см. обзор [17]), и по экспериментальным данным (например, [10,22-25]), хотя и не во всём полностью согласующимся. Неслучайно, профессиональное и особенно эндемическое заболевания, связанные с хронической фторидной интоксикацией, нередко обозначаются как остеофлюороз. Однако, хо-

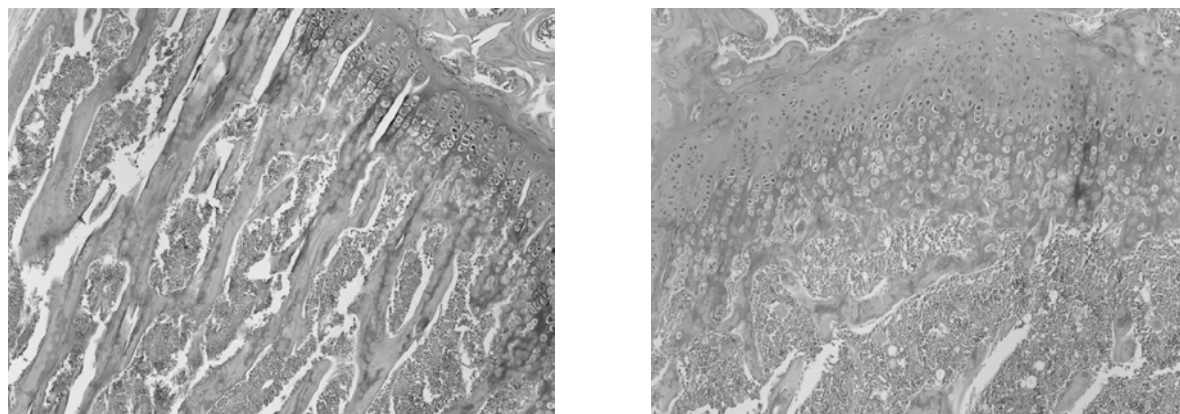


Рис. 1. Эпифизарная пластинка (ростковый хрящ) и губчатая костная ткань метафиза бедренной кости (а) контрольной крысы и (б) крысы, подвергавшейся воздействию ПМП в большей дозе (резкое утолщение росткового хряща; нерегулярность и некоторое истончение трабекул). Увеличение $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином.

² В аналогичном по длительности эксперименте с дозами NaF, в 4 раза меньшими, концентрация фтора в моче была не в 7-8 раз, как в данном случае, а лишь в 3,6 раза выше контрольной, а статистически значимые сдвиги наблюдались лишь по 5 функциональным показателям [22].

Таблица 1

Некоторые морфометрические показатели состояния бедренной кости крыс при обособленном и «сочетанном» воздействии фторида натрия и 4-часовых экспозиций к постоянному магнитному полю (ПМП) ($\bar{x} \pm s_x$)

Indices	Группы крыс:			
	Контрольная	При действии NaF	При действии ПМП	При действии NaF + ПМП
Толщина костной стенки диафиза, мм	1,25 ± 0,02	1,25 ± 0,02	1,19 ± 0,02	1,18 ± 0,03*
Толщина надкостницы диафиза, мм	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,02
Число остеоцитов на мм ² плотной костной ткани.	28,00 ± 0,91	24,13 ± 0,77*	20,96 ± 0,66*	19,95 ± 0,86*
Толщина эпифизарной пластинки, мм	0,49 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,59 ± 0,03*	0,51 ± 0,02
Доля трабекул в губчатой костной ткани (% площади препарата)	36,09 ± 2,42	46,07 ± 2,53*	27,35 ± 2,37*	49,20 ± 2,30*

Примечание. Статистически значимые отличия отмечены значками: * любой группы от контрольной; группы «NaF + ПМП» от группы «ПМП»

тя механизмы его развития и связаны с особенностями токсикокинетики и токсикодинамики фтора, заданная природой ограниченность числа возможных остеопатологических эффектов на гистологическом и анатомическом уровне, делает и их не абсолютно специфичными для флюороза, во всяком случае, экспериментального. Так, весьма сходные изменения наблюдались и при действии другого остеотропного элемента, а именно свинца [22].

Значительно меньше имеется клинических и экспериментальных данных об остеопатологическом действии физических факторов, если не считать механических вибраций. Всё же в литературе имеются указания на некоторые эффекты такого рода при воздействии различных магнитных полей как «ин vivo» [26,27], так и «ин vitro» [28]. Показано также утолщение дистальной эпифизарной пластинки бедренной кости у кроликов под влиянием постоянного электрического тока [29]. Таким образом, костная ткань вполне могла оказаться и действительно оказалась одной из мишеней взаимовлияния патологических процессов, вызываемых такими столь разными по своей природе факторами как остеотропный химический элемент фтор и магнитное поле.

В целом, мы не обнаруживаем при «сочетанном» действии этих двух факторов на организм ничего, что принципиально отличалось бы от результа-

тов субхронических экспериментов с несколькими бинарными комбинациями токсических веществ, ранее изучавшихся нами (см. Введение). Это подтверждается и результатами математического анализа, который, как и во всех таких случаях, выявил неоднозначность типа сочетанного/комбинированного действия в зависимости от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, а также от дозы фактора и уровня эффекта. Некоторые примеры этой неоднотипности сочетанного действия ПМП и фторида иллюстрируются изоболом на рисунке 2, и читателю достаточно сравнить их с ранее опубликованными в это журнале примерами изобол комбинированной токсичности [5], чтобы убедиться в их принципиально единообразии.

Заключение. Судя по большому числу использованных функциональных и биохимических показателей, из которых только часть дала статистически значимые сдвиги, а также по гистологическим изменениям костной ткани и по их морфометрической оценке, субхроническая интоксикация при использованной дозировке фторида натрия и нарушения, вызываемые в организме периодическим кратковременным воздействием постоянного магнитного поля (ПМП) относительно низкой индукции, имеют много общих черт. Лишь по части показателей эффекта (в том числе, по относящимся к изменениям в губчатой костной ткани

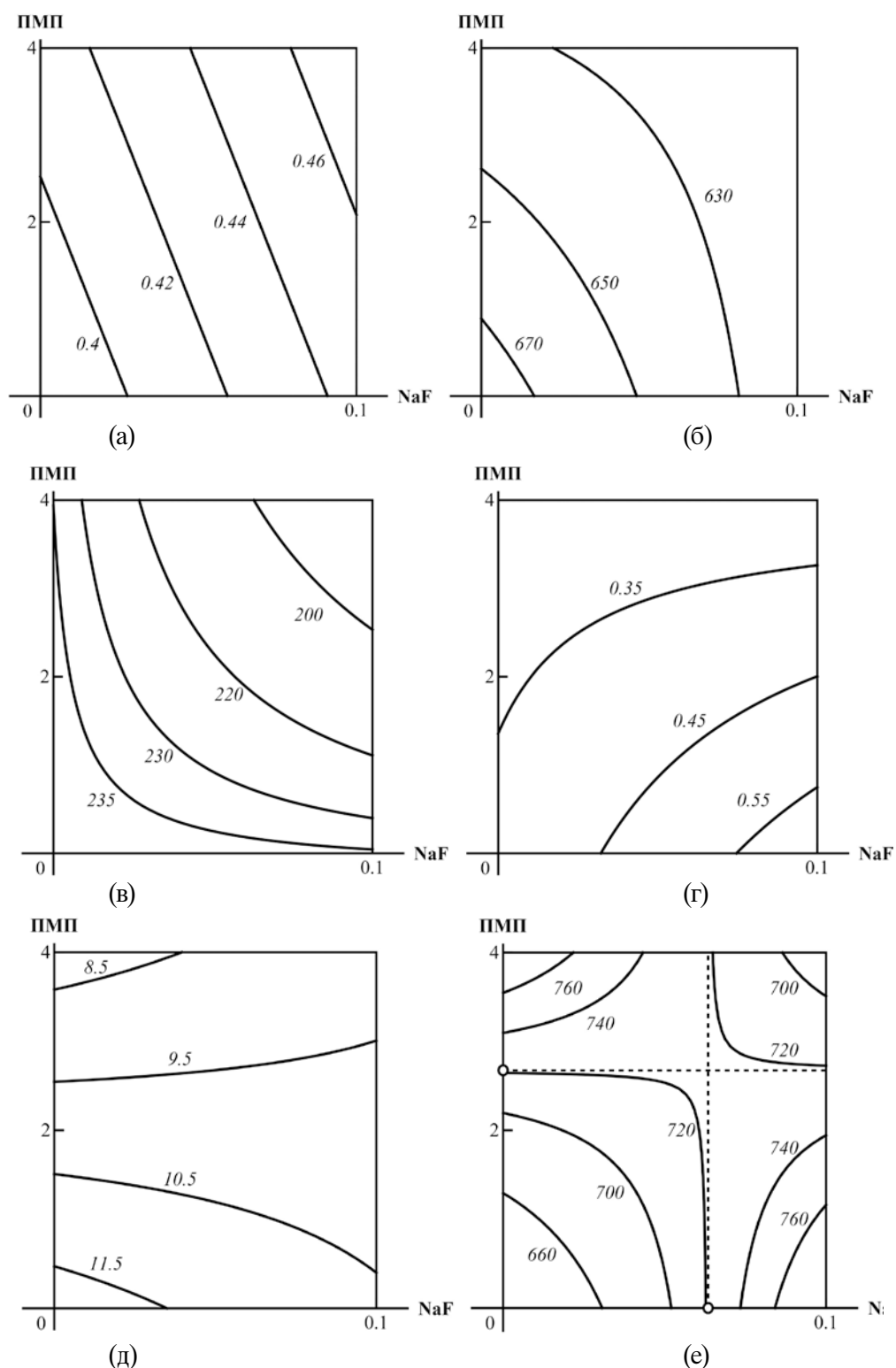


Рис. 2. Изоболы, построенные на основе уравнения (1) и выявившие: (а) аддитивность однонаправленного действия ПМП и NaF на коэффициент фрагментации геномной ДНК клеток костного мозга; (б) субаддитивность («скрытый» антагонизм) их однонаправленного действия на активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови; (в) супераддитивность однонаправленного действия (синергизм) на активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови; (г) противоположное действие («явный» антагонизм) на массу селезёнки; (д) аддитивность однонаправленного действия на число заглядываний в «норки» при относительно высоких уровнях отклика и противоположное действие при относительно низких; (е) четыре типа «сочетанного» действия факторов на число тромбоцитов в крови в зависимости как от дозы, так и от уровня отклика. На осях дозы фторида даны в масштабе их отношения к LD_{50} , а дозы ПМП – в часах разовой экспозиции. Числа на изоболах соответствуют тому уровню эффекта y , на котором проведено сечение поверхности отклика.

метафиза и в эпифизарной ростковой пластинке) действие ПМП и фторида качественно различно.

Математический анализ, основанный на модели поверхности отклика, показал, что в полном соответствии с ранее найденным для комбинированной токсичности разных химических веществ, сочетанное вредное действие химического и физического факторов характеризуется типологическим разнообразием в зависимости не только от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, но также от уровня эффекта и дозы.

С этой точки зрения, по всем тем показателям, по которым имелся хотя бы один статистически значимый коэффициент уравнения (1), описывающего названную модель, могут быть определены четыре основных класса «сочетанного» действия ПМП и фторида: (I) преимущественно однофакторное; (II) однонаправленное аддитивное; (III) синергизм (однонаправленное супераддитивное); (IV) антагонизм, включая как однонаправленное субаддитивное, так и все варианты противо-

направленного. При этом классы. (II) и (III) в совокупности включают в себя лишь около 25% показателей. Тем не менее, высокая биологическая значимость некоторых из них (фрагментация ДНК, абсолютное число гранулоцитов и моноцитов крови, число остеоцитов в компактной кости, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови) позволяет считать изученное сочетание факторов представляющим в целом более высокий риск для здоровья, чем каждый из них в отдельности.

Этот практический аспект исследования важен для рабочих в электролитическом производстве алюминия, которые подвергаются хроническому воздействию фторидов в сочетании с ПМП. С теоретических же и методологических позиций, результаты проведенного исследования интересны тем, что подкрепляют наше критическое отношение к терминологическому разграничению «комбинированного» и «сочетанного» действия вредных факторов как мало обоснованному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Langauer-Lewowicka H, Braszczynska Z. Evaluation of the combined effect of various harmful physical and chemical factors on the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol.* 1983 Jan-Feb;17(1):91-[in Polish]
- Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М.: Медицина; 19
- Толоконцев Н.А., Филов В.А., ред. Основы общей промышленной токсикологии. Л-д: Медицина; 1976.
- Кацнельсон Б.А. Комбинированное действие химических веществ. В кн. «Общая токсикология», Курляндский Б.А. и Филов В.А., ред. - М.: «Медицина», 2002: 497-520
- Кацнельсон Б.А., Вараксин А.Н., Панов В.Г., Привалова Л.И., Минигалиева, И.А., Киреева Е.П. Экспериментальное моделирование и математическое описание хронической комбинированной токсичности как основа анализа многофакторных химических рисков для здоровья. *Токсикологический Вестник* 2015; 5 (134): 37-45
- Timbrell J. Principles of Biochemical Toxicology, 3rd ed., Taylor & Francis Ltd., 2000
- Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu. Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 64: 144-156.
- Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Panov V.G., Varaksin A.N., Makeyev O.H., Sutunkova M.P., Loginova N.V., Kireyeva E.P., Grigoryeva E.V., Slyshkina T.V., Ganebnikhy E.V., Grebenkina S.V. Toxicodynamic and toxicokinetic descriptors of combined chromium (VI) and nickel toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33 (6): 498-5
- Mnigal'eva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V. Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Panov V.G., Varaksin A.N., Grigoryeva E.V., Meshtcheryakova E.V. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16 (9): 22555-225
- Panov V.G., Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu. Further development of mathematical description for combined (a case study of lead-fluoride combination). *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 297-3
- Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V. Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H. \ Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 351-364
- Валова Г.А., Ползик Е.В., Щербанов С.В., Гурьева О.Л. Факторы риска заболевания флюорозом у рабочих алюминиевых и криолитовых заводов. *Гигиена и санитария* 1993; №4: 22-25.
- Kvande H., Drablos P. A. The aluminum smelting process and innovative alternative technologies. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 56(5): 23-
- Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. *Static Magnetic Fields, Report of the independent Advisory Group on Non-ionizing Radiation*, 20
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 2015
- Juutilainen J., Kumlin T., Naarala J. Do extremely low frequency magnetic fields enhance the effects of environmental carcinogens? A meta-analysis of experimental studies. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; 82(1): 1-
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 227: Fluorides. Geneva, WHO, 2002.
- Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Мусийчук Ю.И. Фтор и его соединения. В кн. Филов В.А. (ред.) «Вредные вещества в окружающей среде. Справочно-энциклопедическое издание. Элементы V-VIII групп периодической системы и их неорганические соединения». Санкт-Петербург, НПО «Профессионал», 2006: 265-296.
- Авгандилов Г.Г... Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990
- Panov V.G., Varaksin, A.N. Identification of combined action types in experiments with two toxicants: a response surface linear model with a cross term. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 19:1-12
- Teodori L., Giovanetti A., Albertini M.C., Rocchi M., Permiconi B., Valente M.G., Coletti D. Static magnetic fields modulate X-ray-induced DNA damage in human glioblastoma primary cells. *Radiat. Res.* 2014; 55(2): 218-2
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Yeremenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Varaksin A.N., Panov V.G., Kazmer J.I. Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med. Lavoro* 2012; 103 (2): 146-159.
- Bély M., Ferencz G., Itai K., Tsunoda H. Experimental osteofluorosis and arthrofluorosis in rats. *Fluoride* 1997; 30 (2): 113-114.
- Ream L.J. The effects of short-term fluoride ingestion on bone formation and resorption in the rat femur. *Cell Tissue Res.* 1981; 221: 421-430.
- Shanthakumari, D., Subramanian, S.. Effect of fluoride intoxication on bone tissue of experimental rats. *Res. J. Environ. Sci.* 2007; 1: 82-92.
- Akdag, M.Z., Dasdag, S., Erdal, N., Buyukbayram, H., Gurgul, S., The effect of long-term extremely low-frequency magnetic field on geometric and biomechanical properties of rats' bone. *Electromagn. Biol. Med.* 2010; 29(1-2): 9-18
- Márquez-Gamiño S., Sotelo F., Sosa M., Caudillo C., Holguín G., Ramos M., Mesa F., Bernal J., Córdova T. Pulsed electromagnetic fields induced femoral metaphyseal bone thickness changes in the rat. *Bioelectromagnetics* 2008; 29(5): 406-4
- Štöfola Š., Škorvanek M., Štöfola P., Rosocha J., Vaško, G., Sabo, J. Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol. Res.* 2007; 56: 45-
- Sato, O., Akai, M.. Effect of direct-current stimulation on the growth plate. In vivo study with rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1988; 109: 9-13.
- Langauer-Lewowicka H, Braszczynska Z. Evaluation of the combined effect of various harmful physical and chemical factors on the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol.* 1983 Jan-Feb;17(1):91-[in Polish]
- Kustov V.V., Tiunov L.A., Vasilyev G.A. "Combined action of industrial poisons." Moscow, "Meditsina" Publishers, 1975 (in Russian)
- Tolokontsev N.A., Filov V.A. (Eds). "Fundamentals of the general industrial toxicology". Leningrad, "Meditsina" Publishers, 1976 (in Russian)
- B.A. Katsnelson. The combined action of chemicals, in: B.A. Kurlyandsky, V.A. Filov (Eds.), *General Toxicology*, Meditsina Publishers, Moscow, 2002, pp. 497-520 (in Russian).
- Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Panov V.G., Privalova L.I., Minigaliyeva A., Kireyeva E.P. Experimental modeling and mathematical description of the chronic combined toxicity as a foundation of

- multifactor chemical health risks analysis. *Tox. Vestnik* 2015; 5 (134): 37-45 (in Russian).
6. *Timbrell J.* Principles of Biochemical Toxicology, 3rd ed., Taylor & Francis Ltd., 2000
7. *Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu.* Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 64: 144-156.
8. *Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Panov V.G., Varaksin A.N., Makeyev O.H., Sutunkova M.P., Loginova N.V., Kireyeva E.P., Grigoryeva E.V., Slyshkina T.V., Ganebnnykh E.V., Grebenkina S.V.* Toxicodynamic and toxicokinetic descriptors of combined chromium (VI) and nickel toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33 (6): 498-5
9. *Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Panov V.G., Varaksin A.N., Grigoryeva E.V., Meshcheryakova E.V.* Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 22555-225
10. *Panov V.G., Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu.* Further development of mathematical description for combined (a case study of lead-fluoride combination). *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 297-3
11. *Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H.* Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 351-364
12. *Valova G.A., Polzik E.V., Shcherbakov S.V., Gurjeva O.L.* Risk factors of fluorosis in workers of aluminum and cryolite plants. *Higijena i Sanitarija* 1993; №4: 22-25 (in Russian)
13. *Kvande H., Drabløs P.A.* The aluminum smelting process and innovative alternative technologies. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 56(5): 23-
14. Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Static Magnetic Fields, Report of the independent Advisory Group on Non-ionizing Radiation, 20
15. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 2015
16. *Juutilainen J., Kumlin T., Naarala J.* Do extremely low frequency magnetic fields enhance the effects of environmental carcinogens? A meta-analysis of experimental studies. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; 82(1): 1-
17. IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 227: Fluorides. Geneva, WHO, 2002.
18. *Katsnelson, B.A., Degtyareva, T.D., Musichuk, Yu.I.* 20Noxious substances in the environment» (A reference information publication). Elements from groups V-VIII of the period system and their inorganic compounds, in: *Filov, V.A. (Ed.), Fluoride and its compounds.* NPO «Professional», SPb., 2006: 265-2(in Russian)
19. *Avtandilov, G.G.* "Medical morphometry", Meditsina Publishers, Moscow. 1990 (in Russian)
20. *Panov V.G., Varaksin, A.N.* Identification of combined action types in experiments with two toxicants: a response surface linear model with a cross term. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 19:1-12
21. *Teodori L., Giovanetti A., Albertini M.C., Rocchi M., Perniconi B., Valente M.G., Coletti D.* Static magnetic fields modulate X-ray-induced DNA damage in human glioblastoma primary cells. *Radiat. Res.* 2014; 55(2): 218-2
22. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Yeremenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Varaksin A.N., Panov V.G., Kazmer J.I.* Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med. Lavoro* 2012; 103 (2): 146-159.
23. *Bély M., Ferencz G., Itai K., Tsunoda H.* Experimental osteofluorosis and arthrofluorosis in rats. *Fluoride* 1997; 30 (2): 113-114.
24. *Ream, L.J.* The effects of short-term fluoride ingestion on bone formation and resorption in the rat femur. *Cell Tissue Res.* 1981; 221: 421-430.
25. *Shanthakumari, D., Subramanian, S.* Effect of fluoride intoxication on bone tissue of experimental rats. *Res. J. Environ. Sci.* 2007; 1: 82-92.
26. *Akdag, M.Z., Dasdag, S., Erdal, N., Buyukbayram, H., Gurgul, S.* The effect of long-term extremely low-frequency magnetic field on geometric and biomechanical properties of rats' bone. *Electromagn. Biol. Med.* 2010; 29(1-2): 9-18
27. *Márquez-Gamiño S., Sotelo F., Sosa M., Caudillo C., Holguín G., Ramos M., Mesa F., Bernal J., Córdova T.* Pulsed electromagnetic fields induced femoral metaphyseal bone thickness changes in the rat. *Bioelectromagnetics* 2008; 29(5): 406-4
28. *Štolfa Š., Škorvanek M., Štolfa P., Rosocha J., Vaško, G., Sabo, J.* Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol. Res.* 2007; 56: 45-
29. *Sato, O., Akai, M.* Effect of direct-current stimulation on the growth plate. In vivo study with rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1988; 109:

B.A. Katsnelson¹, M.P. Sutunkova¹, N.A. Tsepilov¹, V.G. Panov², A.N. Varaksin², V.B. Gurvich¹, I.A. Minigaliyeva¹, I.E. Valamina³, O.H. Makeyev³, E.V. Meshcheryakova³

ABOUT UNIFORMITY OF THE PHENOMENOLOGY AND THE MATHEMATICAL DESCRIPTION OF SO-CALLED «JOINED» ACTION OF HAZARDS AND COMBINED TOXICITY (ON THE EXAMPLE OF A COMBINATION OF THE FLUORIDE AND THE STATIC MAGNETIC FIELD)

¹Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Industrial Ecology, the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, 620219, Ekaterinburg, Russian Federation

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Sodium fluoride solution was injected i.p. to three groups of rats at a dose equivalent to 0.1 LD₅₀ three times a week up to 18 injections. Two out of these groups and two out of three groups were sham-injected with normal saline and were exposed to the whole body impact of a 25 mT static magnetic field (SMF) for 2 or 4 hr a day, 5 times a week. Following the exposure, various functional and biochemical indices were evaluated along with histological examination and morphometric measurements of the femur in the differently exposed and control rats. The mathematical analysis of the combined effects of the SMF and fluoride based on the a response surface model demonstrated that, in full correspondence with what we had previously found for the combined toxicity of different chemicals, the combined adverse action of a chemical plus a physical agent was characterized by a tipological diversity depending not only on particular effects these types were assessed for but on the dose and effect levels as well. From this point of view, the indices for which at least one statistically significant effect was observed could be classified as identifying (I) mainly single-factor action; (II) additive unidirectional action; (III) synergism (superadditive unidirectional action); (IV) antagonism, including both subadditive unidirectional action and all variants of contradirectional action.

Keywords: fluoride, static magnetic field, combined adverse action.

Материал поступил в редакцию 18.04.2016 г.

УДК 612.112.94.017.1.014.46

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ИНФЕКЦИИ В РАННЕЙ ФАЗЕ СЕПСИСА У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

П.Ф. Забродский,
В.В. Масляков,
М.С. Громов

Саратовский филиал НОУ ВПО
«Самарский медицинский
институт «РЕАВИЗ», 410004,
г. Саратов, Российская
Федерация

В экспериментах на аутбредных белых мышах установлено, что снижение летальности мышей от сепсиса и уменьшение концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 после острой интоксикации фосфорорганическими соединениями (ФОС) обусловлено реализацией холинергического противовоспалительного пути: активацией м1-ацетилхолинорецепторов и $\alpha 7n$ -ацетилхолинорецепторов макрофагально-моноцитарной системы. Противовоспалительный эффект после острого отравления ФОС связан также с возбуждением симпатической нервной системы, $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов и последующей редукцией в крови провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, м1-ацетилхолинорецепторы, $\alpha 7$ -никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, $\beta 2$ -адренорецепторы, провоспалительные цитокины.

Введение. Фосфорорганические соединения (ФОС) широко применяются в сельском хозяйстве, различных отраслях промышленности и быту, способны вызывать загрязнение окружающей среды, а также острые и хронические интоксикации [1,2,3]. Антихолинэстеразные препараты, применяющиеся в медицине, обладают практически такой же токсикодинамикой, как ФОС [1,4]. В России больные с острыми отравлениями ФОС составляют до 3% от общего числа поступающих пациентов в специализированные токсикологические центры. Из них в лечебных учреждениях погибает до 25% больных [1]. От отравлений фосфорорганическими инсектицидами в мире погибает более 200 тысяч человек в год, в основном, вследствие отравлений при использовании ФОС с нарушением техники безопасности [2]. Не исключена возможность использования ФОС в локальных вооруженных конфликтах, в террористических и криминальных целях [1,2,5,6], а также возникновение аварийных ситуаций на объектах, занимающихся

уничтожением химического оружия, в частности, ФОС, в соответствии с международными соглашениями [1]. При этом возможны групповые и массовые острые отравления ФОС [1]. Острые и хронические отравления ФОС снижают гуморальный и клеточный иммунный ответ [1,8], при этом заслуживает внимания изучение механизмов реализации, установленного в 1987 г., «парадоксального эффекта» ФОС, – холинергическая стимуляция существенно снижала летальность белых мышей от сепсиса [7]. В последующем была доказана целесообразность применения холиномиметиков для экстренной активации неспецифической антимикробной резистентности организма [8,9], а выявленный феномен [7,8,9,10], стали называть «холинергический противовоспалительный путь» – ХАВП (cholinergic anti-inflammatory pathway) [1,11,12,13].

ХАВП включает: активацию ацетилхолином м1-ацетилхолинорецепторов (m1AChRs) головного мозга, модулирующих иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва [1,14,15];

Забродский Павел Францевич (Zabrodskii Pavel Franzevich), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), 410004, г. Саратов, pfabrodsky@gmail.com

Масляков Владимир Владимирович (Maslyakov Vladimir Vladimirovich), доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», заведующий кафедрой клинической медицины, 410004, г. Саратов, maslyakov@inbox.ru

Громов Михаил Сергеевич (Gromov Mihail Sergeevich), доктор медицинских наук, профессор, ректор Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), 410004, г. Саратов, saratov@reaviz.ru

возбуждение эфферентных волокон n. vagus; действие ацетилхолина на $\alpha 7$ n-ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ nAChRs) клеток макрофагально-моноцитарной системы (ММС); ингибирование продукции этими клетками провоспалительных цитокинов (ПВЦ) ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [1,14,16,17] и снижение летальности от сепсиса [1,7,9,12,18].

При реализации ХАВП кроме описанных эффектов происходит активация nAChRs мозгового вещества надпочечников и симпатических ганглиев, что приводит к продукции адреналина и норадреналина, которые возбуждают $\beta 2$ -адренорецепторы ($\beta 2$ ARs) клеток ММС [11] и снижают продукцию ПВЦ [11,12]; n. vagus, высвобождая ацетилхолин в чревном ганглии, вызывает возбуждение нерва селезенки, относящегося к симпатической нервной системе (СНС), активируя, вероятно, $\alpha 7$ nAChRs чревного ганглия [14]; происходит воздействие норадреналина через его эфферентные волокна на $\beta 2$ ARs Т-лимфоцитов [14,16], продукция этими лимфоцитами ацетилхолина, который действует на $\alpha 7$ nAChRs клеток ММС селезенки; возникает редукция синтеза ПВЦ [11,14,16].

Исходя из изложенного, представляет интерес изучение при интоксикации ФОС роли различных звеньев ХАВП – m1AChRs головного мозга, модулирующих иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва [14], а также связанной с этими звеньями СНС (роли адренорецепторов $\beta 2$ ARs Т-лимфоцитов и клеток ММС) [11,12,16], активации $\alpha 7$ nAChRs клеток ММС в обеспечении резистентности к сепсису и воспалительным заболеваниям кишечника [1,9,11,16].

Целью работы являлась сравнительная оценка роли агонистов m1-ацетилхолинорецепторов головного мозга, альфа7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов моноцитарно-макрофагальной системы, и $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов макрофагов, моноцитов и при интоксикации ФОС малатионом в уменьшении продукции клетками ММС провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижении летальности при экспериментальном сепсисе.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на аутбредных белых мышках обоего пола массой 18-22 г. Контрольная группа мышшей (контрольная группа 1, n=8) получала внутрибрюшинно 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия через 2 ч после подкожного введения 0,5 мл физиологического раствора. Второй группе мышшей (контрольная группа 2, n=55) вводили подкожно однократно изотонический раствор хлорида натрия (0,5 мл). Через 2 ч после последнего введения данного раствора мышши получали внутрибрюшинно $2,5 \cdot 10^9$ суточной культуры микробных тел E. coli в 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия (моделирование сепсиса) [1,7,19]. В качестве ФОС

использовали малатион. Концентрат эмульсии малатиона (ООО «Алина-Нова») разводили дистиллированной водой и вводили однократно внутримышечно в дозе 0,5 DL₅₀ (0,5 мл на 20 г массы животного; группа 3). DL₅₀ малатиона составляла 780±18 мг/кг. В 4-й группе животных в качестве селективного агониста m1AChR использовали препарат ТВРВ [1-(1'-2-methylbenzyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one] (Sigma-Aldrich), который вводили однократно подкожно в дозе 60 мг/кг [20]. Пятая группа мышшей (n=35) получала агонист $\alpha 7$ nAChR препарат GTS-21 [3-(2,4-dimethoxybenzylidene)-anabaseine dihydrochloride] (Sigma-Aldrich) подкожно, однократно в дозе 5 мг/кг в 0,5 мл физиологического раствора [21], учитывая период полувыведения GTS-21, составляющий 12-24 ч [22]. Шестая и седьмая группы мышшей (n=35) получала растворы адреналина гидрохлорида и норадреналина гидротартрата (Sigma-Aldrich) подкожно, однократно в эквивалентных дозах 0,5 мг/кг и 0,9 мг/кг соответственно в 0,5 мл физиологического раствора (активация $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов и клеток ММС [11,14,16]). В группах 3, 4, 5, 6 и 7 через 2 ч после введения препаратов моделировали сепсис. Регистрацию летальности мышшей (группы 2-7) после моделирования сепсиса проводили через 4 и 24 ч. Концентрацию ФНО- α , ИЛ1 β и ИЛ-6 исследовали в плазме крови всех групп мышшей (группы 1 – 7) методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits MyBioSource) в соответствии с инструкциями изготовителя. Для определения концентрации ПВЦ применяли моноклональные антитела MyBioSource (ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ-6). Кровь для исследований забирала из ретроорбитального венозного синуса. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. Порог статистической значимости был установлен на уровне p=0,05.

Результаты и обсуждение. Острая интоксикация ФОС (малатионом), применение агонистов m1AChRs (ТВРВ), агониста $\alpha 7$ nAChRs (GTS-21), адреналина и норадреналина за 2 ч до моделирования сепсиса вызывало существенное уменьшение летальности через 4 ч по сравнению с контрольной группой 2 (сепсис) соответственно в 2,18; 2,74; 2,55; 3,19 и 3,64 раза (p<0,05) (на 19,7; 23,1; 22,1; 15,0 и 26,4%), а через 24 ч – в 1,35; 1,50; 1,75; 1,97 и 1,80 раза (на 23,4; 30,1; 38,7; 44,4 и 40,1%) (p<0,05) соответственно (табл. 1).

При остром отравлении ФОС, воздействии агониста m1AChRs (ТВРВ), агониста $\alpha 7$ nAChRs (GTS-21), адреналина и норадреналина через 2 ч после моделирования сепсиса (группы 3, 4, 5, 6, 7) существенная разница в летальности мышшей отсутствовала. Это дает основания полагать, что

Таблица 1

Влияние малатиона (0,5 LD₅₀), агониста M1-ацетилхолинорецепторов и (ТВРВ) в дозе 60 мг/кг, агониста α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) в дозе 10 мг/кг, адреналина (0,5 мг/кг) и норадреналина (0,9 мг/кг) на летальность мышей от сепсиса, % (M±m)

Серии опытов	Срок исследования летальности после введения <i>E. coli</i> , ч	
	4	24
Сепсис (контрольная группа 2, n = 55)	36,4±6,5	90,1±4,0
Малатион + сепсис (группа 3, n = 30)	16,7±6,9*	66,7±8,7*
Агонист m1-ацетилхолинорецепторов (ТВРВ) + сепсис (группа 4, n = 30)	13,3±6,1*	60,0±8,9*
Агонист α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) + сепсис (группа 5, n = 35)	14,3±5,9*	51,4±8,4*
Адреналин + сепсис (группа 6, n = 35)	11,4±5,2*	45,7±8,5*
Норадреналин + сепсис (группа 7, n = 30)	10,0±5,5*	50,0±9,1*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем (группа 2).

при действии ФОС ацетилхолин активирует α7пAChRs клеток ММС приблизительно в такой же степени, как и агонист этих рецепторов препарат GTS-21. Эффект адреналина обусловлен возбуждением β2ARs клеток ММС (действие ацетилхолина на пAChRs мозгового вещества надпочечников) [1,12,14,16], а норадреналина – активацией 2ARs моноцитов и макрофагов вследствие возбуждения ганглиев СНС [14].

После моделирования сепсиса (контрольная группа 2) в крови мышей через 4 ч существенно увеличивалось содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой 1 (интактные животные), соответственно в 17,8; 19,5 и 57,7 раза ($p < 0,05$), через 24 ч концентрация ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с их уровнем через 4 ч значительно уменьшалась, превышая параметры интактных животных (группа 1) в 1,5 ($p > 0,05$), 4, и 8,2 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Острая интоксикация ФОС снижала через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 3) концентрации в крови ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 в по сравнению показателями контрольной группы 2 (сепсис без применения препаратов) соответственно в 2,6; 2,2 и 6,3 раза ($p < 0,05$). При этом содержание ПВЦ в крови достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующие показатели контрольной группы 1. Через 24 ч после моделирования сепсиса концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 уменьшались по сравнению с данными параметрами через 4 ч, оставаясь ниже значений группы 2 в 1,3 ($p > 0,05$), 2,4 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Параметры ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при введении агониста m1AChRs (ТВРВ) через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 4) снижалось по сравнению с параметрами контрольной группы 2

соответственно в 3,0; 2,4 и 8,0 раза ($p < 0,05$). Выявлено уменьшение содержания в крови ПВЦ через 24 ч после моделирования сепсиса по сравнению с соответствующими значениями через 4 ч, при этом концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 оставались ниже показателей группы 2 соответственно в 1,4 ($p > 0,05$); 1,8 и 2,3 раза ($p < 0,05$).

Значения ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при применении агониста α7пAChRs (GTS-21) через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 5) снижалось по сравнению с параметрами контрольной группы 2 соответственно в 3,4; 2,7 и 7,8 раза ($p < 0,05$). Установлена редукция содержания в крови ПВЦ через 24 ч после моделирования сепсиса по сравнению с соответствующими значениями через 4 ч, при этом концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 оставались ниже показателей группы 2 соответственно в 1,6 ($p > 0,05$); 1,9 и 2,8 раза ($p < 0,05$).

Адреналин снижал концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 в крови мышей через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 6) по сравнению с показателями контрольной группы 2 (сепсис) соответственно в 3,1; 2,5 и 9,3 раза ($p < 0,05$). Через 24 ч значения ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с данными показателями в группе 2 снижались соответственно в 2,6 и 2,5 раза ($p < 0,05$), а уровень в крови ФНО-α достоверно не изменялся.

При назначении норадреналина отмечалась редукция содержания в крови ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 7) по сравнению с показателями контрольной группы 2 (сепсис) соответственно в 3,4; 1,7 и 8,0 раза ($p < 0,05$). Через 24 ч концентрации в крови ИЛ-1β и ИЛ-6 уменьшались по сравнению со значениями через 4 ч, соответственно в 1,7 и 2,8 раза ($p < 0,05$), а содержание ФНО-α, практически, не изменялось.

Таблица 2

Влияние малатиона (0,5 LD₅₀), агониста м1-ацетилхолинорецепторов и (ТВРВ) в дозе 60 мг/кг, агониста α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) в дозе 10 мг/кг, адреналина (0,5 мг/кг) и норадреналина (0,9 мг/кг) на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови мышей после моделирования сепсиса, пг/мл (M+m)

Серии опытов	ФНО-α		ИЛ-1β		ИЛ-6	
	4	24	4	24	4	24
Контрольная группа 1	34±5 (8)	36±5 (8)	26±4 (8)	28±5 (8)	33±6 (8)	25±4 (8)
Сепсис (контрольная группа 2)	606±84a (8)	55±8c (5)	507±68a (8)	125±21ac (5)	1905±243a (7)	205±34ac (5)
Малатион + сепсис (группа 3)	230±29ab (7)	41±6c (6)	228±33ab (7)	52±7abc (6)	305±40ab (7)	85±10abc (6)
Агонист м1-ацетилхолинорецепторов (ТВРВ) + сепсис (группа 3)	205±33ab (6)	39±6c (6)	215±29ab (6)	70±9 abc (6)	255±37ab (6)	90±12abc (6)
Агонист α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) + сепсис (группа 4)	178±32ab (7)	35±7 c (7)	190±22ab (7)	66±8 abc (7)	244±38ab (6)	74±9abc (7)
Адреналин + сепсис (группа 5)	197±30ab (7)	50±7c (7)	200±33ab (7)	48±6 abc (7)	204±25ab (6)	80±11abc (7)
Норадреналин + сепсис (группа 6)	180±29ab (7)	46±6c (7)	217±34ab (7)	75±9 abc (7)	238±28ab (6)	72±9abc (7)

Примечание. 4 и 24 – время после моделирования сепсиса, ч; в скобках – число животных; а -p<0,05 по сравнению с контролем (группа 1); b-p<0,05 по сравнению с соответствующим параметром при сепсисе (контрольной группы 2); с -p<0,05 по сравнению с показателем через 4 ч.

Концентрации в крови ИЛ-1β и ИЛ-6 в группах 3, 4, 5, 6 и 7 было достоверно выше (p<0,05) соответствующих значений контрольной группы 1.

Содержание в крови мышей ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при острой интоксикации ФОС, воздействию агониста м1АChRs (ТВРВ), активатора α7пАChR (GTS-21), адреналина и норадреналина при моделировании сепсиса через 2 ч после введения малатиона и данных препаратов (группы 3, 4, 5, 6, 7) снижалось приблизительно в равной степени, чем при сепсисе (группа 2; без применения препаратов).

Существуют основания заключить, что механизм снижения летальности мышей при острой интоксикации ФОС от сепсиса вследствие последующего моделирования перитонита обусловлен активацией в головном мозге м1АChRs (первое звено ХАВП) [14], α7пАChR клеток ММС [11], а также β2ARs макрофагов и моноцитов (вследствие возбуждения СНС) и действия норадреналина на Т-лимфоциты селезенки [1,11,12,16]. Реализация редукции ПВЦ ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др. (возникновение противовоспалительного эффекта)

обеспечивается киназой JAK2, фактором транскрипции STAT3, транскрипционным фактором NF-κB) [1,11].

Кроме того, снижение летальности от сепсиса после острой интоксикации ФОС вследствие супрессии синтеза ПВЦ обусловлено эффектом кортикостероидов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1,8,10,11].

Выводы. 1. Снижение летальности мышей от сепсиса и уменьшение концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 после острой интоксикации ФОС обусловлено реализацией холинергического противовоспалительного пути: активацией м1-ацетилхолинорецепторов и α7п-ацетилхолинорецепторов макрофагально-моноцитарной системы.

2. Противовоспалительный эффект при остром отравлении ФОС связан также с возбуждением симпатической нервной системы, β2-адренорецепторов Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов и последующей редукцией в крови концентраций провоспалительных цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zabrodskij P.F.* Иммунотоксикология фосфорорганических соединений Саратов: Саратовский источник; 2016.
2. *Hulse E.J., Davies J.O., Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.* Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(12):1342-54.
3. *King A.M., Aaron C.K.* Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33(1):133-51.
4. *Peter J.V., Sudarsan T.I., Moran J.L.* Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014;18(11):735-45.
5. *Sawyer T.W., Mikler J., Worek F., Reiter G., Thiernann H., Tenn C.* et al. The therapeutic use of localized cooling in the treatment of VX poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;204(1):52-6.
6. *Yanagisawa N.* The nerve agent sarin: history, clinical manifestations, and treatment. *Brain Nerve.* 2014;66(5):561-9.
7. *Zabrodskij P.F.* Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный ответ. *Фармакол. и токсикол.* 1987;49(20):57-60.
8. *Zabrodskij P.F.* Влияние холинэргической стимуляции на неспецифическую резистентность организма и систему иммунитета. *Иммунология.* 1995;53(5):62-4.
9. *Zabrodskij P.F.* Изменение антиинфекционной неспецифической резистентности организма под влиянием холинэргической стимуляции. *Бюл. экперим. биол. и мед.* 1995;119(8):164-7.
10. *Zabrodskij P.F.* Иммунотропные эффекты при обратимом ингибировании холинэстеразы. *Иммунология.* 1996;4: 26-8.
11. *Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 2003;9(5-8):125-34.
12. *Martelli D., McKinley M.J., McAllen R.M.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 2014;182:65-9.
13. *Payolla T.B., Lemes S.F., de Fante T., Reginato A., Mendes da Silva C., de Oliveira Micheletti T.* et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;422:192-202.
14. *Rosas-Ballina M., Tracey K.J.* Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 2009;265(6):663-79.
15. *Eftekhari G., Hajiasgharzadeh K., Ahmadi-Soleimani S.M., Dehpour A.R., Semnani S., Mani A.R.* Activation of central muscarinic receptor type 1 prevents development of endotoxin tolerance in rat liver. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740:436-41.
16. *Bonaz B.L., Bernstein C.N.* Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144(1):36-49.
17. *Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R., Lopez M.G.* et al. Anti-inflammatory role of microglial $\alpha 7$ nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97(4): 463-72.
18. *Kox M., Pickkers P.* Modulation of the innate immune response through the vagus nerve. *Nephron.* 2015;131(2):79-84.
19. *Song D.J., Huang X.Y., Ren L.C., Yang X.H., Xiao M.Z., Wang S.* Effect of lentiviral vector encoding on triggering receptor expressed on myeloid cells 1 on expression of inflammatory cytokine in septic mice infected by *Bacteroides fragilis*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009;25(1):36-41.
20. *Jones C.K., Brady A.E., Davis A.A., Xiang Z., Bubser M., Tantawy M.N.* et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.* 2008;28(41):10422-33.
21. *Sitapara R.A., Antoine D.J., Sharma L., Patel V.S., Ashby C.R. Jr, Gorasiya S.* et al. *Mol. Med.* 2014;20:238-47.
22. *Norman G.J., Morris J.S., Karelina K., Weil Z.M., Zhang N., Al-Abed Y.* et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation disrupts cholinergic anti-inflammatory processes: a role for cholinergic $\alpha 7$ nicotinic receptors. *J. Neurosci.* 2011;31(9):3446-52.

REFERENCES:

1. *Zabrodskij P.F.* Immunotoksikologija fosfororganicheskih soedinenij Saratov: Saratovskij istochnik; 2016 (in Russian).
2. *Hulse E.J., Davies J.O., Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.* Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(12):1342-54.
3. *King A.M., Aaron C.K.* Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33(1):133-51.
4. *Peter J.V., Sudarsan T.I., Moran J.L.* Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014;18(11):735-45.
5. *Sawyer T.W., Mikler J., Worek F., Reiter G., Thiernann H., Tenn C.* et al. The therapeutic use of localized cooling in the treatment of VX poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;204(1):52-6.
6. *Yanagisawa N.* The nerve agent sarin: history, clinical manifestations, and treatment. *Brain Nerve.* 2014;66(5):561-9.
7. *Zabrodskij P.F.* Vlijanie armina na faktory nespecifichekoj rezistentnosti organizma i pervichnyj gumoral'nyj otvet. *Farmakol. i toksikol.* 1987;49(20):57-60 (in Russian).
8. *Zabrodskij P.F.* Vlijanie holinergicheskoj stimuljacii na nespecifichekoju rezistentnost' organizma i sistemu immuniteta. *Immunologija.* 1995;53(5):62-4 (in Russian).
9. *Zabrodskij P.F.* Izmenenie antiinfekcionnoj nespecifichekoj rezistentnosti organizma pod vlijaniem holinergicheskoj stimuljacii. *Bjul. jeksperim. biol. i med.* 1995;119(8):164-7 (in Russian).
10. *Zabrodskij P.F.* Immunotropnye jeffekty pri obratimom ingibirovanii holinesterazy. *Immunologija.* 1996;4: 26-8 (in Russian).
11. *Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 2003;9(5-8):125-34.
12. *Martelli D., McKinley M.J., McAllen R.M.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 2014;182:65-9.
13. *Payolla T.B., Lemes S.F., de Fante T., Reginato A., Mendes da Silva C., de Oliveira Micheletti T.* et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;422:192-202.
14. *Rosas-Ballina M., Tracey K.J.* Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 2009;265(6):663-79.
15. *Eftekhari G., Hajiasgharzadeh K., Ahmadi-Soleimani S.M., Dehpour A.R., Semnani S., Mani A.R.* Activation of central muscarinic receptor type 1 prevents development of endotoxin tolerance in rat liver. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740:436-41.
16. *Bonaz B.L., Bernstein C.N.* Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144(1):36-49.
17. *Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R., Lopez M.G.* et al. Anti-inflammatory role of microglial $\alpha 7$ nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97(4): 463-72.
18. *Kox M., Pickkers P.* Modulation of the innate immune response through the vagus nerve. *Nephron.* 2015;131(2):79-84.
19. *Song D.J., Huang X.Y., Ren L.C., Yang X.H., Xiao M.Z., Wang S.* Effect of lentiviral vector encoding on triggering receptor expressed on myeloid cells 1 on expression of inflammatory cytokine in septic mice infected by *Bacteroides fragilis*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009;25(1):36-41.
20. *Jones C.K., Brady A.E., Davis A.A., Xiang Z., Bubser M., Tantawy M.N.* et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.* 2008;28(41):10422-33.
21. *Sitapara R.A., Antoine D.J., Sharma L., Patel V.S., Ashby C.R. Jr, Gorasiya S.* et al. *Mol. Med.* 2014;20:238-47.
22. *Norman G.J., Morris J.S., Karelina K., Weil Z.M., Zhang N., Al-Abed Y.* et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation disrupts cholinergic anti-inflammatory processes: a role for cholinergic $\alpha 7$ nicotinic receptors. *J. Neurosci.* 2011;31(9):3446-52.

P.F. Zabrodskij, V.V. Maslyakov, M.S. Gromov

MECHANISMS OF INCREASED RESISTANCE TO INFECTION IN THE EARLY PHASE OF SEPSIS IN MICE AFTER ACUTE INTOXICATION WITH ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

Saratov Branch of «Samara Medical Institute «REAVIZ», Saratov, 410004, Russian Federation»

It was established in experiments on random-bred albino mice that the reduction of mortality of mice from sepsis and decrease of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) concentrations in blood after acute intoxication with organophosphorus compounds (OPCs) is due to the implementation of the cholinergic anti-inflammatory pathway: activation of muscarinic acetylcholine receptors m1 and $\alpha 7$ -acetylcholine receptors of the monocyte macrophage system. The anti-inflammatory effect after acute intoxication with OPCs is also associated with excitation of the sympathetic nervous system, $\beta 2$ adrenergic receptors on T-lymphocytes, macrophages and monocytes and the subsequent reduction of pro-inflammatory cytokines in blood.

Keywords: organophosphorus compounds, muscarinic acetylcholine receptors m1, $\alpha 7$ -acetylcholine receptor, $\beta 2$ adrenergic receptors, pro-inflammatory cytokines.

Материал поступил в редакцию 16.05.2016 г.

УДК 546.45:612.112.9

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ПРОФЕССИОНАЛЬНО КОНТАКТИРУЮЩИХ С БЕРИЛЛИЕМ

К.И. Стосман, Л.В. Луковникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА) России, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведено обследование 50 сотрудников предприятия, профессионально контактирующих с бериллием. У большинства работающих выявлено повышение в крови интерлейкина-8, интерферона- γ , нарастание уровня иммуноглобулина класса Е и циркулирующих иммунных комплексов. Показано, что контакт с соединениями бериллия приводит к росту уровня интерферона- γ только у женщин. У мужчин выявляются изменения в сторону увеличения концентрации общего иммуноглобулина Е и циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: бериллий, иммунная система, интерлейкины, иммуноглобулин Е, циркулирующие иммунные комплексы.

Введение. В настоящее время бериллий и его сплавы, благодаря своим ценным физико-химическим свойствам широко применяются в промышленности. Несмотря на постоянное совершенствование технологического процесса, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на улучшение условий труда, ограничивающих концентрации химических веществ в рабочих помещениях не выше допустимых, соединения бериллия характеризуются высокой повреждающей способностью, в том числе и на систему иммунитета. Даже при незначительной экспозиции гиперчувствительность к бериллию имеет место у 1-16% сотрудников производства [1]. Контакт с этим промышленным токсикантом может приводить к хроническому воспалению, повреждению тканей, к развитию гиперчувствительности замедленного типа, иммуносупрессии, сенсibilизации организма соединениями этого химического элемента [2,3,4]. В патогенезе отравлений бериллием значительную роль играют аутоиммунные процессы. В основе развития антиген специфических воспалительных реакций на бериллий лежит продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-2, IL-10, INF- γ и др.) [3,4,5]. Мишенями бериллия могут быть иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов, центральные

и периферические органы иммуногенеза (костный мозг и селезенка) [6]. Существенной особенностью токсического действия соединений бериллия является отсутствие корреляции между дозой воздействующего вещества и возможным развитием заболевания.

Цель настоящей работы – выявить иммунологические изменения у лиц, профессионально контактирующих с бериллием.

Материалы и методы исследования. В ходе работы были обследованы 50 сотрудников предприятия, профессионально контактирующие с бериллием (30 мужчин и 20 женщин). В группу сравнения включены 21 человек данного предприятия (12 мужчин и 9 женщин), никогда не имевших непосредственного контакта с токсикантом. Количественное определение концентрации иммуноглобулина Е (IgE), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8), интерферона- γ (INF- γ) и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Monobind (США) и ООО «Цитокин» (Россия). Фракционный состав циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ), используя 3,5%, 5% и 7% ПЭГ-6000. Учет результатов проводили на планшетном спек-

Стосман Кира Иосифовна (Stosman Kira Iosifovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, labtox6@rambler.ru

Луковникова Любовь Владимировна (Lukovnikova Lubov Vladimirovna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, lukovnikova@toxicology.ru

трофотометре Synergy2 (BioTek, США). Для обработки данных использовали пакет программ «Statistica 6.0». Отличия между выборками оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Исследования последних лет свидетельствуют о выявлении аллергических заболеваний у сотрудников предприятий, непосредственно связанных в своей профессиональной деятельности с бериллием или его соединениями. Этот химический элемент является гаптеном, который соединяясь с белками, становится полноценным аллергеном. Контакт с этим металлополлютантом может приводить к нарушению регуляции иммунитета, хроническому воспалению и повреждению тканей.

Анализ результатов ранее проведенного нами обследования сотрудников, непосредственно имеющих профессиональный контакт с бериллием, показал, что у более половины работающих (62%) выявляются нарушения со стороны иммунной системы: увеличение концентрации в крови интерлейкина-8, интерферона- γ и общего иммуноглобулина Е [7]. У части обследованных одновременно изменялись оба или все три перечисленных показателя. Обнаруженные нарушения гуморальных факторов иммунитета можно оценить как умеренные, а у некоторых лиц – как сильно выраженные. Полученные в нашем исследовании данные согласовались с рядом работ [8,9,10]. В некоторых статьях сообщается об увеличе-

нии уровня фактора некроза опухолей- α в крови людей, подвергшихся хроническому воздействию бериллия [4,5]. В тоже время, выявленное в нашем исследовании отсутствие изменений концентрации TNF- α , согласуется с экспериментами *in vitro*, проведенными на линии клеток THP-1 [8]. Эти данные указывают на то, что альвеолярные макрофаги могут иметь некоторый уровень толерантности к бериллию, чем может быть объяснен факт отсутствия изменения концентрации одного из основных провоспалительных цитокинов. Уровень интерлейкина-4 у всех сотрудников предприятия регистрировался в пределах физиологической нормы. Проведенное в нашем исследовании определение в крови концентрации ЦИК выявило ее повышение (табл. 1).

Важную роль в развитии сенсibilизации к промышленным аллергенам играет нарушение цитокиновой регуляции, при этом изменяется динамика и взаимосвязь про- и противовоспалительных цитокинов. Повышенное содержание IL-8 наблюдалось почти у 50% обследованных, что позволяет заключить о наличии иммуно-воспалительного процесса в организме, который может быть причиной повреждения тканей. Увеличение уровня IL-8 может быть связано с системными изменениями, происходящими в организме, как при развитии воспалительной реакции, так и в связи с нарушением регуляторно-транспортных схем, контролирующих синтез цитокинов по типу обратной связи.

Таблица 1

Уровень иммуноглобулина Е, цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови обследованного персонала предприятия ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группа сравнения, n=21	Контактирующие с бериллием, n=50
IgE, МЕ/мл	96,12 \pm 14,61	418,50 \pm 61,66*
INF- γ , пг/мл	15,90 \pm 4,20	131,22 \pm 18,21*
IL-8, пг/мл	25,18 \pm 8,70	89,63 \pm 6,74*
IL-4, пг/мл	2,32 \pm 0,38	2,94 \pm 0,23
TNF- α , пг/мл	0,09 \pm 0,08	0,15 \pm 0,10
ЦИК, крупные, ус.ед	14,5 \pm 5,1	24,9 \pm 6,4*
ЦИК, средние, ус.ед	59,5 \pm 7,8	87,4 \pm 8,1*
ЦИК, мелкие, ус.ед	124,5 \pm 19,1	166,3 \pm 12,5

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к группе сравнения

В последнее время интерфероны стали рассматривать не только как белки с противовирусной активностью, но и как важные регуляторы клеточной пролиферации, дифференцировки, жизнеспособности. Доказана их роль в развитии гиперчувствительности замедленного типа, аутоиммунных заболеваний [3,11]. Анализ крови сотрудников предприятия показал, что повышенный уровень сывороточного INF- γ регистрировался только у 30% женщин. У мужчин значение концентрации данного цитокина находилось в пределах нормы (рис.).

Гиперпродукция общего IgE, лежащая в основе развития аллергической реакции немедленного типа, была выявлена у 26% сотрудников предприятия. Более высокий процент обследованных, имеющих повышенный уровень IgE, наблюдался среди мужчин. Так, рост иммуноглобулинов данного класса зарегистрирован у 30% мужчин и 15% женщин (рис.). Наблюдаемое увеличение продукции IgE может являться ранним диагностическим признаком развития аллергических заболеваний. В тоже время, необходимо отметить, что повышенная концентрация в крови этого короткоживущего иммуноглобулина может наблюдаться и при гельминтозах, гипер-IgE синдроме и др. У 30-45% больных аллергическими заболеваниями уровень общего IgE

не отличается от нормы, в то время как специфические антитела у них выявляются [12]. Концентрация иммуноглобулина этого класса может меняться у одного и того человека при исследовании ее в динамике. Несмотря на все выше сказанное, и исходя из общих знаний об алергизирующих свойствах бериллия, можно утверждать, что детектируемое нами увеличение уровня антител класса E является следствием воздействия этого промышленного токсиканта.

В процессе элиминации ксенобиотиков из организма важная роль принадлежит иммунным комплексам. Увеличение доли низкомолекулярных фракций является показателем развития воспалительных процессов и активности течения аутоиммунных заболеваний. При определении концентрации циркулирующих иммунных комплексов у 21% обследованных сотрудников, профессионально контактирующих с металлополиэтантом, было выявлено их увеличение, главным образом, за счет повышения крупных и средних молекул, содержание которых возросло примерно в 1,5 раза по отношению к соответствующему показателю у лиц из группы сравнения. Причем, более выраженные изменения наблюдались у мужчин (рис.).

Последствия взаимодействия ксенобиотиков с элементами иммунной системы организма ча-

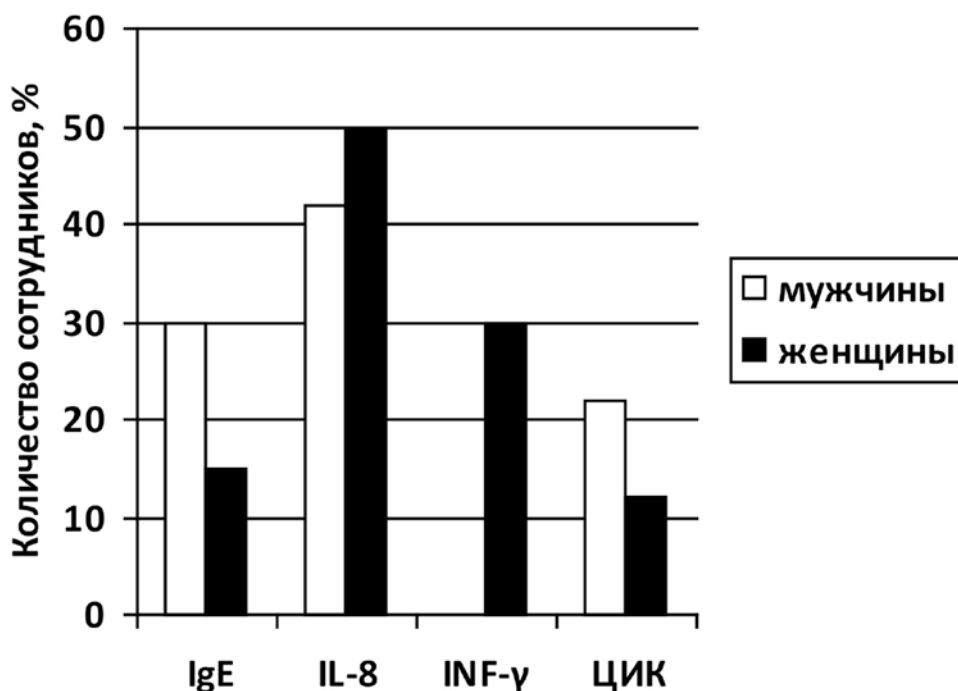


Рис. Изменения иммунологических показателей у сотрудников предприятия, профессионально контактирующих с бериллием. По оси абсцисс X: иммунологические показатели: IgE, IL-8, INF- и ЦИК, по оси ординат Y: количество сотрудников, имеющих иммунологические показатели, отличные от нормальных значений (в процентах).

сто непредсказуемы и могут приводить к развитию различных патологических состояний. Аллергические реакции, которые могут развиваться у обследованного контингента, относятся к I (IgE-опосредованному) и к IV типу (клеточному) иммунных реакций. Повышение концентрации IgE связывают с повреждением эндотелия и нарушением агрегации тромбоцитов [13]. Повреждение эндотелия кровеносных сосудов также может быть вызвано фиксацией иммунных комплексов на мембране эндотелиоцитов [14]. Персистенция иммунных комплексов в кровяном русле оказывает ингибирующее действие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Увеличение доли более патогенных низкомолекулярных фракций является одним из показателей развития воспалительных и аутоиммунных процессов. В случае неадекватного иммунного ответа или повреждения эффекторных систем концентрация в крови циркулирующих комплексов изменяется, что может приводить к нарушению элиминации токсикантов из организма.

Система цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ, тесно связанная с иммунологическими механизмами в системе поддержания химического гомеостаза, вносит огромный вклад в детоксикацию ксенобиотиков. Универсальное свойство иммунной системы «узнавать» не только свои, но и чужие антигены можно рассматривать по аналогии с системой детоксикации ксенобиотиков ферментами монооксигеназной системы как эволюционно сложившийся механизм адаптации к действию химических веществ [15,16,17]. Ряд доказательств близости монооксигеназной и иммунной систем был получен в лабораториях И.Е. Ковалева и А.И. Арчакова. Разбалансировка системы цитохрома Р-450 печени, обычно выявляемая в динамике сенсибилизации организма и ингибирующее действие медиаторов аллергии и воспаления на активность и экспрессию изоформ цитохрома Р-450, свидетельствует о важной роли ферментной системы в процессе развития аллергической реакции [15]. Существует мнение, что

низкое содержание цитохрома Р-450 у морских свинок, связанное с усилением метаболизма липофильных глюкокортикоидов, выполняющих ключевую роль в осуществлении противоаллергической резистентности организма, обеспечивает повышенную анафилактическую чувствительность этих животных [18]. Одним из свойств цитокинов является способность изменять (как правило, угнетать) экспрессию и активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ печени и других тканей, - ключевой ферментной системы, участвующей в биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков, к числу которых и принадлежит бериллий. Депримирующее воздействие на цитохром Р450-зависимые монооксигеназы установлено для интерферонов (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), фактора некроза опухолей- α и интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-11, IL-2) [19,20].

Заключение. Проведенное нами исследование показало, что у лиц, профессионально контактирующих с соединениями бериллия, наблюдается увеличение продукции интерлейкина-8, интерферона- γ и общего иммуноглобулина Е, дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Результаты мониторинга содержания в крови изученных иммунологических показателей позволили выявить ряд особенностей. У женщин, контактирующих в своей профессиональной деятельности с соединениями бериллия, наблюдали повышенный уровень интерферона- γ . Более выраженные изменения в сторону увеличения концентрации общего иммуноглобулина Е и циркулирующих иммунных комплексов выявляли у мужчин. Концентрация в крови интерлейкина-8 практически одинаково повышалась как у мужчин, так и у женщин. Обнаруженные изменения со стороны показателей системы иммунитета у лиц, работающих с бериллием, требуют их дальнейшего изучения, наблюдения в динамике и могут быть использованы как биомаркеры эффекта при проведении периодических медицинских осмотров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сивенков М. П. Клинические варианты течения бериллиоза и исходы в отдаленном периоде наблюдения. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва; 2008.
2. Забродский П. Ф., Мандыч В. Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. СВИБХБ; 2007.
3. Toxicological profile for beryllium. U.S. Department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002; 247.
4. Reinhild Klein, Michael Schwenk, Douglas M. Templeton. Cytokine profiles in human exposure to metals. Pure Appl. Chem. 2006; 78 (11): 2155-68.
5. Maier L.A., Sawyer R.T., Tinkle L.A. IL-4 fails to regulate in vitro beryllium-induced cytokines in berylliosis. Eur Respir J. 2001; 17: 403-408.
6. Газалиева М.А. Иммунные механизмы при воздействии соединений бериллия в эксперименте. Гигиена труда и медицинская экология. 2009;4 (25):42 - 51.
7. Луковникова Л.В., Стосман К.И., Крупкин А.Б., Иванова А.С. Биомаркеры экспозиции и эффекта бериллия. Medline.ru. 2015; 16: 728 - 36.
8. Ding J., Lin L, Hang W, Yan X. Beryllium uptake and related biological effects studied in THP-1 differentiated macrophages. Metallomics. 2009; 1(6): 471-476.
9. Gregory B. Pott, Brent E. Palmer, Andrew K. Sullivan, Lori Silveira, Lisa A. Maier, Lee S. Newman et al. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2005; 115 (5): 1036-42.
10. Allison K. Martin, Douglas G. Mack, Michael T. Falta, Margaret M. Mroz, Lee S. Newman, Lisa A. Maier et al. Beryllium-specific CD4+ T cells in blood as a biomarker of disease progression. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 128 (5):1100-06.
11. Gao L. et al. Vitamin D receptor genetic polymorphism and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc.Lung. Dis. 2010; 14(1): 15-23.
12. Титова Н.Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети. Иммунология, аллергология, инфектология. 2011; 4: 39-44.
13. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипер-

тензии. Український кардіологічний журнал. 2001;6: 100-106.

- 14. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А.** и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2004; 4: 20-23.
- 15. Саркисов Д.С.** Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 19

- 16. Козлов В.А., Любимов Г.Ю., Вольский Н.Н.** Активность цитохром Р-450-зависимых монооксидаз и функции иммунокомпетентных клеток. Вестник АМН СССР. 1991; 12: 8-13.
- 17. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю.** Антитела к физиологически активным соединениям. М.: Медицина; 1981.
- 18. Марокко И.Н., Сергеева С.А., Красных Л.М.** Индукторы моноокси-

- геназ и аллергическая реактивность немедленного типа. В кн.: Материалы республиканского симпозиума «Монооксигеназная система. Теоретические и прикладные аспекты» Ташкент, 1992: 85-7.
- 19. Сибиряк С.В.** Цитокины как регуляторы цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. Цитокины и воспаление. 2003; 2:12-21

- 20. Пасична Э.П., Донченко Г.В., Бурлака А.П., Недзвецкий В.С., Сидорик Е.П., Ганусевич И.И., Делеменчук Н.В.** Использование витаминов для коррекции функционального состояния цитохром р450-зависимых систем при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. Украинский биохимический журнал. 2013;5:137-48.

REFERENCES:

- 1. Sivenkov M. R.** Clinical variants of berylliosis and outcomes in the long-term follow-up. Dr. medic. sci. diss. Moscow: FGU FMBC im. A.I.Burnazjana Publ.; 2008 (in Russian).
- 2. Zbrodskij P. F., Mandych V. G.** Immunotoxicology of xenobiotics. Saratov: SMIBCHS; 2007 (in Russian).
- 3. Toxicological profile for beryllium.** U.S. Department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002; 247 (in USA).
- 4. Klein R., Schwenk M., Templeton D.M.** Cytokine profiles in human exposure to metals. Pure Appl. Chem. 2006; 78 (11): 2155-68 (in USA).
- 5. Maier L.A., Sawyer R.T., Tinkle L.A.** IL-4 fails to regulate in vitro beryllium-induced cytokines in berylliosis. Eur Respir J. 2001; 17: 403-15 (in Europe).
- 6. Gazaliev A.M.** Immune mechanisms upon exposure to beryllium compounds in the experiment Gigiena truda i medicinskaja jekologija. 2009;4 (25):42 - 51 (in Russian).
- 7. Lukovnikova L.V., Stosman K.I., Krupkin A.B., Ivanova A.S.** Biomarkers of exposure and effect of beryllium. Medline.ru. 2015; 16: 728 - 36 (in Russian).
- 8. Ding J., Lin L, Hang W, Yan X.** Beryllium uptake and related biological effects studied in THP-1 differentiated macrophages. Metallomics. 2009; 1(6): 471-8 (in England).
- 9. Gregory B. Pott, Brent E. Palmer, Andrew K. Sullivan, Lori Silveira, Lisa A. Maier, Lee S. Newman et al.** Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2005; 115 (5): 1036-42 (in USA).
- 10. Allison K. Martin, Douglas G. Mack, Michael T. Falta, Margaret M. Mroz, Lee S. Newman, Lisa A. Maier et al.** Beryllium-specific CD4+ T cells in blood as a biomarker of disease progression. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 128 (5):1100-06 (in USA).
- 11. Gao L. et al.** Vitamin D receptor genetic polymorphism and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc.Lung. Dis. 2010; 14(1): 15-23 (in France).
- 12. Titova N.D.** Allergy, atopy, IgE-allergen antibodies and the concept of allergenic network. Immunologija, allergologija, infektologija. 2011; 4: 39-47 (in Russian).
- 13. Kovaleva O.N., Nizhegorodceva O.A.** Endothelium-dependent vasodilation: the molecular basis of physiological effects in the pathogenesis of hypertension. Ukrainiskij kardiologicheskij zhurnal. 2001;6: 100-106 (in Ukrainian).
- 14. Shljahto E.V., Moiseeva O.M., Ljasnikova E.A. et al.** The rheological properties of blood and endothelial function in patients with hypertension. Kardiologija. 2004; 4: 20-23 (in Russian).
- 15. Sarkisov D.S.** Structural bases of adaptation and compensation of disturbed functions. Moscow: Medicine; 1987 (in Russian).
- 16. Kozlov V.A., Ljubimov G.Ju., Vol'skij N.N.** The activity of cytochrome P-450-dependent monoooksidasases and function of immune cells. Vestnik AMN SSSR. 1991; 12: 8-13 (in Russian).
- 17. Kovalev I.E., Polevaja O.Ju.** Antibodies to physiologically active compounds. M.: Medicina; 1981.
- 18. Marokko I.N., Sergeeva S. A., Krasnyh L.M.** Monoxygenase inductors and allergic immediate type. In: The national symposium "Monoxygenase system. Theoretical and applied aspects", Tashkent, 1992: 85-7 (in Uzbekistan).
- 19. Sibirjak S.V.** Cytokines as regulators of the cytochrome P450-dependent monoxygenases. Theoretical and applied aspects. Cytokini i vospalenie. 2003; 2: 12-21 (in Russian).
- 20. Pasichna Je.P., Donchenko G.V., Burlaka A.P., Nedzveckij V.S., Sidorik E.P., Ganusevich I.I., Delemenчук N.V.** The use of vitamins for the correction of the functional state of the cytochrome P450-dependent systems in experimental allergic encephalomyelitis. Ukrainiskij biokhimicheskij zhurnal. 2013; 5: 137-48 (in Russian).

K.I. Stosman, L.V. Lukovnikova

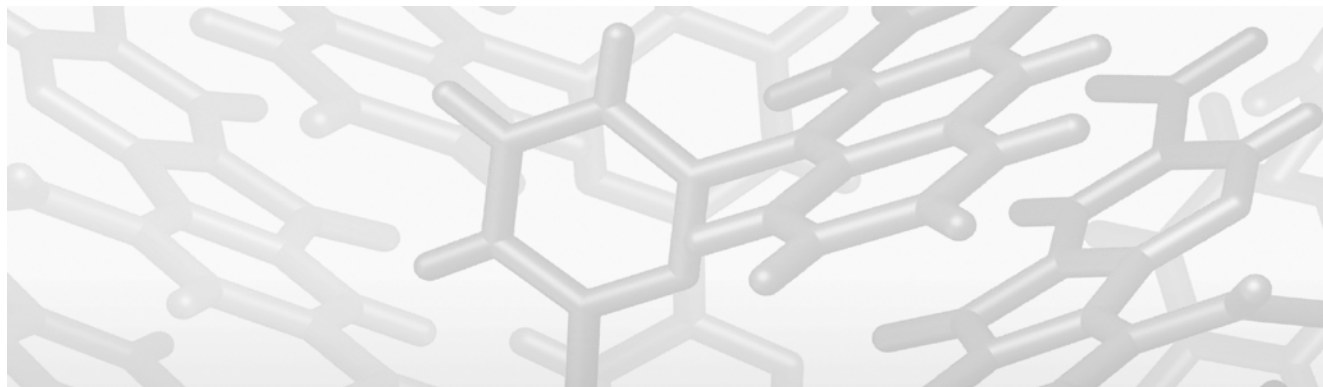
PARTICULARITIES OF THE IMMUNE RESPONSE IN PERSONS PROFESSIONALLY EXPOSED TO BERYLLIUM

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency, 192019, St.-Petersburg, Russian Federation

An examination was performed of 50 employees at an enterprise where they were in professional contact with beryllium. In most workers, it was detected an increase of interleukine-8, interferon- γ , growing level of immunoglobulin E and circulating immune complexes. It was shown that the contact with beryllium compounds leads to the interferon- γ level growth only in women. In men, alterations are identified in the direction of increased concentrations of common immunoglobulin E and circulating immune complexes.

Keywords: beryllium, immune system, interleukins, immunoglobulin E, circulating immune complexes.

Материал поступил в редакцию 16.06.2016 г.



УДК 615.22

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ, ДЕЙСТВУЮЩИМИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

М.В. Белова, К.К. Ильяшенко

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой
помощи им. Н.В.Склифосовского
ДЗ г. Москвы», 129090, г. Москва,
Российская Федерация

На основании исследования отчетов отделения лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за 2010-2014 годы и 1197 медицинских карт стационарного больного дана общая характеристика отравлений лекарствами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему. Выявлены препараты и их комбинации, наиболее часто являющиеся причиной отравления, рассмотрены возрастная и гендерная структура больных, причины отравлений и летальности при них.

Ключевые слова: острые отравления; лекарства, действующие на сердечно-сосудистую систему.

Введение. В начале текущего столетия заметно изменилась структура острых экзотоксикозов, в частности, отмечено увеличение отравлений препаратами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему (ПВССС). Среди них наиболее часто встречаются: β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты AT_1 -рецепторов. На наш взгляд, это, в первую очередь, обусловлено широкой распространенностью заболеваний сердечно-сосудистой системы [1], и употреблением указанных лекарственных средств с лечебной целью. Многие представители этих классов включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [2], отпускаются в аптечной сети без рецепта, что повышает их доступность населению и, соответственно, увеличивает риск отравлений.

Механизмы фармакологического действия указанных выше препаратов различны, однако в терапевтических дозах все они вызывают снижение уровня повышенного артериального давления. Так, β -адреноблокаторы, воздействуя на β_1 -адренорецепторы в сердце, уменьшают частоту и силу сердечных сокращений, а блокируя β_1 -адренорецепторы в юктагломерулярных клетках почек, снижают активность ренин-ангиотензиновой системы. Действуя на β_2 -адренорецепторы,

они могут повышать тонус бронхов, что является их побочным эффектом. Селективные β_1 -адреноблокаторы (атенолол, бисопролол, метопролол) оказывают влияние преимущественно на сердце, в меньшей степени действуют на бронхи, меньше повышают тонус периферических сосудов и меньше влияют на уровень сахара в крови в отличие от неселективного β -адреноблокатора пропранолола [3]. β -Адреноблокаторы, кроме атенолола, липофильны и могут накапливаться при хроническом применении.

Блокаторы кальциевых каналов из группы фенилалкиламинов (например, верапамил) оказывают преимущественное действие на кардиомиоциты, снижая частоту и силу сердечных сокращений. Применяются как антиаритмические и гипотензивные средства. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин) преимущественно расширяют просвет сосудов, в результате чего артериальное давление снижается. При этом возможно развитие рефлекторной тахикардии. Применяются как гипотензивные и антиангинальные лекарственные средства [4].

Ингибиторы АПФ предотвращают образование ангиотензина II, тем самым уменьшается влияние ренин-ангиотензиновой системы на тонус сосудов, наблюдается их расширение [3,4].

Белова Мария Владимировна (Belova Maria Vladimirovna), доктор биологических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗ г. Москвы», 129090, г. Москва, manibel@gmail.com

Ильяшенко Капиталина Константиновна (Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗ г. Москвы», 129090, г. Москва, toxikara@mail.ru

В случаях отравления одним или смесью указанных препаратов возникает гипотензия и/или нарушения ритма и проводимости сердца, нередко развивается первичный кардиотоксический эффект, экзотоксический шок, что определяет тяжесть интоксикации [5].

Сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще страдают лица пожилого возраста, у которых в силу возрастных особенностей организма изменяются фармакодинамика и фармакокинетические показатели ПВССС, что чаще, чем у молодых, сопровождается токсическими реакциями и развитием побочных эффектов. Кроме того, пациенты старшего возраста нередко нарушают дозировку и кратность приёма лекарств, что служит одной из причин отравления [6].

Необходимо отметить, что в связи с наличием у пациентов сопутствующих заболеваний нередко возникают отравления вследствие совместного приема ПВССС с лекарственными средствами других фармакологических групп с лечебной целью. Так, например, совместный прием бета-адреноблокаторов с нейролептиками может усиливать угнетающее действие последних на ЦНС и сопровождается более выраженным гипотензивным эффектом [7].

Цель работы – дать общую характеристику острым отравлениям препаратами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему.

Материалы и методы исследования.

Материалом настоящего исследования явились данные отчетов отделения лечения острых отравлений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского за 2010-2014 гг. и «Медицинские карты стационарного больного» 1177 пациентов с острыми отравлениями ПВССС. Отравление было вызвано приемом препаратов разных фармакологических групп: β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол, бисопролол и др.), ингибиторов АПФ (эналаприл, каптоприл), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, верапамил), α-адреномиметиков (представленных клофелином), нитратов, сердечных гликозидов, что было подтверждено химико-токсикологическими исследованиями. Кроме того, выделена группа пациентов, клиническая картина отравлений у которых указывала на прием ПВССС, однако при проведении химико-токсикологического анализа эти вещества не были идентифицированы в силу отсутствия стандартов или методик их обнаружения. В ряде случаев отравления происходили в результате сочетанного приема разных ПВССС, а также при их комбинации с препаратами других фармакологических групп.

Статистический анализ данных проведен с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel.

Таблица 1

Частота отравлений лекарственными препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему (ПВССС) разных фармакологических групп за 2010-2014 годы

Фармакологическая группа	Число наблюдений по годам					
	2010	2011	2012	2013	2014	Всего
α-адреномиметики (клофелин)	43	36	27	23	20	149
β-адреноблокаторы	36	38	32	47	58	211
Блокаторы кальциевых каналов	63	52	26	56	32	229
Ингибиторы АПФ	19	34	14	27	39	133
Сердечные гликозиды	10	8	13	12	12	55
Нитраты	5	6	6	4	5	26
Неуточненные препараты кардиотропного действия	56	49	42	36	44	227
Сочетания нескольких ПВССС	13	5	22	11	7	58
Комбинация ПВССС с но-шпа	3	5	2	7	2	19
Комбинация ПВССС с психотропными лекарственными средствами, с нестероидными противовоспалительными препаратами	13	14	10	30	3	70
Всего	261	247	194	253	222	1177
Из них на фоне алкогольного опьянения	97	99	78	106	85	465

Результаты и обсуждение. Анализ отчетов отделения лечения острых отравлений НИИ СП им. Склифосовского за 2010-2014 годы показал, что в общей структуре острых экзотоксикозов наибольшую долю (до 60%) составляют отравления лекарственными препаратами, что согласуется с данными других авторов [5]. Среди них, как демонстрирует рисунок 1, отравления ПВССС составляли в разные годы от 7,8 до 9,4%.

Частота отравлений препаратами каждой из выделенных фармакологических групп представлена в таблице 1. Можно отметить, что за последние 2 года снизилась доля отравлений альфа-адреномиметиками (клофелином). При этом выросло количество больных с отравлениями ингибиторами АПФ и, особенно, бета-блокаторами. Обращает на себя внимание наиболее стабильное за исследуемый период количество отравлений блокаторами кальциевых каналов. Вероятно, это связано с тем, что указанные препараты наиболее часто назначаются для лечения гипертонии.

В 2,7-7,5% случаев наблюдался совместный прием ПВССС с другими лекарственными средствами. Чаще всего это были психотропные препараты – в частности снотворно-седативного действия – феназепам, дономил, фенобарбитал. Вторым по частоте совместного приема явился препарат Но-шпа, который в больших дозах вызывает кардиотоксический эффект [5, 8]. Также выявлялись комбинации ПВССС с нестероидными противовоспалительными средствами и гипогликемическими препаратами. Указанные

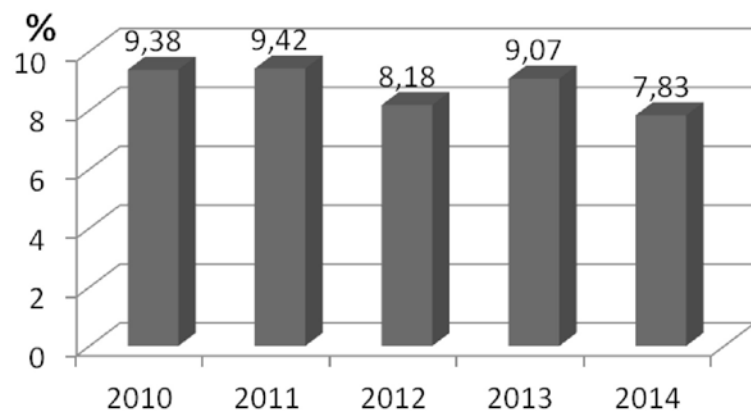


Рис. 1. Удельный вес отравлений препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, в общем числе лекарственных отравлений в 2010-2014 годах

сочетания могут иметь неблагоприятные последствия даже при терапевтическом приеме. Известно, что бета-блокаторы могут снижать уровень глюкозы в крови, и совместный прием с гипогликемическими средствами будет способствовать усилению гипогликемии, которая трудно поддается коррекции, особенно у лиц с алкогольной зависимостью и пациентов, страдающих диабетом [4, 6]. При их совместном приеме со спазмолитиками и ингибиторами моноаминоксидазы наблюдаются усиление токсического воздействия на миокард и ЦНС [3, 6, 7].

В среднем, у 40% пациентов прием ПВССС происходил на фоне алкогольного опьянения. При таком сочетании, как известно, усиливается гипотензивное действие альфа-адреномиметиков и бета-адреноблокаторов, в большей мере проявляется угнетающее действие на ЦНС [3, 6].

Таблица 2

Распределение пациентов с острыми отравлениями лекарственными препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему по возрастным группам

Возраст пациентов	Доля пациентов (%) разного возраста за годы				
	2010 г	2011 г	2012 г	2013 г	2014 г
Младше 20 лет	5,2	4,7	3,5	5,5	8,3
20 - 29 лет	20,5	17,9	17,2	14,7	14,6
30 - 39 лет	17,8	17,4	23,2	18,6	22,6
40 - 49 лет	17,8	17,4	12,6	15,8	17,5
50 - 59 лет	11,2	13,2	11,6	14,2	11,2
60 - 74 года	14,1	12,4	17,2	14,6	12,0
75 - 89 лет	13,4	16,6	13,2	15,0	13,8
90 лет и старше	0	0,4	1,5	1,6	0

Чаще отравление ПВССС происходило у женщин. В рассматриваемые годы их доля среди госпитализированных больных составила 72-76%.

Возраст пострадавших имел большой диапазон – от 15 до 97 лет. Распределение пациентов по возрастным группам (табл. 2) свидетельствовало о том, что отравления ПВССС не являются прерогативой лиц пожилого и старческого возраста, доля которых составила 25-30% в разные годы. От 20,3 до 25,7% пострадавших были моложе 30 лет. Обращает на себя внимание рост числа пациентов младше 20 лет с 3,5% в 2012 до 8,3% в 2014 году. Наиболее многочисленную группу (47-51,3%) составили лица в возрасте 30-59 лет, при этом их доля за исследуемый период времени также обнаруживала тенденцию к увеличению. В целом, динамика отравлений указывает на их рост среди лиц трудоспособного возраста.

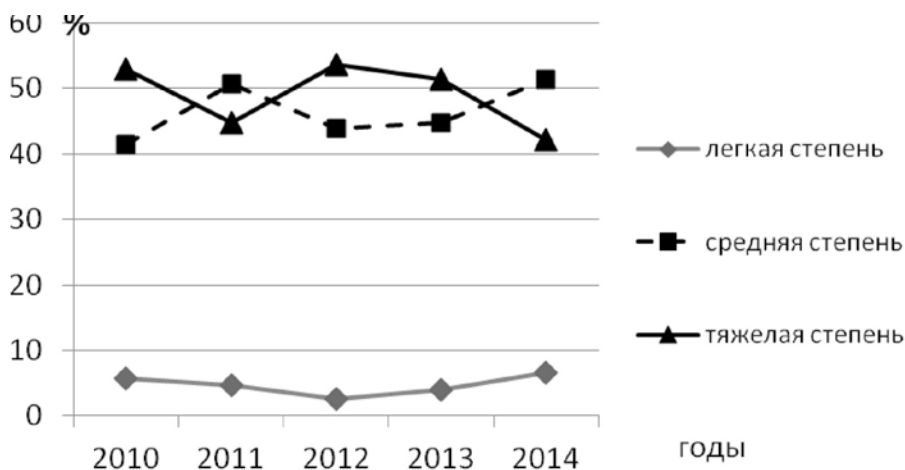


Рис.2. Распределение пациентов с отравлениями лекарственными препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему по тяжести отравления за 2010-2014 годы

В процессе исследования было установлено, что у подавляющего числа больных прием ВПССС происходил с целью суицидальных попыток, частота которых достигла к 2014 г 95,8%. От 2,1% до 6,7% отравлений носили случайный характер, в основном, за счет ошибочного приема лекарств или с целью самолечения. До 5% случаев составили криминальные отравления клофелином, которые происходили на фоне алкогольного опьянения.

Распределение пациентов по тяжести отравления ПВССС представлено на рисунке 2. Из него следует, что в 2010 и 2012 годах 53% от общего количества больных было госпитализировано с отравлениями тяжелой степени, требующих реанимационного пособия. В последующие годы отмечалась тенденция к уменьшению этой категории пациентов, и в 2014 году они составили 42,0%. Вероятно, это обусловлено оперативным оказанием помощи на догоспитальном этапе. В то же время доля пациентов с отравлениями легкой и средней степени тяжести за указанный период выросла с 2,5 до 6,5% и с 41,4 до 51,4%, соответственно.

Анализ летальности при острых отравлениях ПВССС (рис. 3) показал, что, наиболее высокая она была в 2012 г – 8,25%, а за последующие годы снизилась в 1,7 – 1,9 раза.

В таблице 3 представлено распределение больных по причинам летального исхода. До 55% смертельных исходов регистрировалось в ток-

Таблица 3

Распределение пациентов по причине летального исхода при острых отравлениях лекарственными препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему за 2010-2014 годы

Причина летального исхода	Число (n) и % умерших пациентов за годы									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Шок	10	55,6	8	50	7	43,8	5	45,5	6	54,5
Пневмония	8	44,4	6	37,5	8	50	6	54,5	4	36,4
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	2	12,5	1	6,2	0	0	1	9,1
Всего	18	100	16	100	16	100	11	100	11	100

сикогенной стадии отравлений, и было обусловлено экзотоксическим шоком и/или его сочетанием с первичным кардиотоксическим эффектом. Основной причиной смертельного исхода в соматогенной стадии являлась пневмония – в разные годы она составила 36–54% всех случаев смерти.

Средний возраст умерших составил $67,3 \pm 6,1$ лет. По нашему мнению, это обусловлено наличием сопутствующей соматической патологии у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне которой тяжелее протекают острые экзотоксикозы и чаще наступает летальный исход.

Заключение. Проведенные исследования показали, что на современном этапе острые отравления препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему,

являются актуальной медицинской и социальной проблемой в связи с возрастающей их распространенностью у лиц трудоспособного возраста и сохраняющейся высокой летальностью.

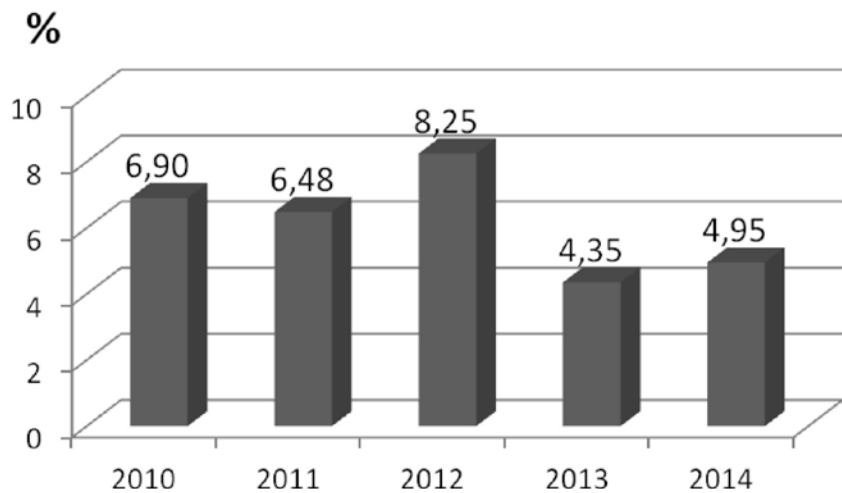


Рис. 3. Летальность при острых отравлениях лекарственными препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему за 2010-2014 годы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. М.: Росстат, 2014. 693 с
2. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. Распоряжение от 30 декабря 2014 года № 2782-р // government.ru, 4 января 2015
3. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиниче-

- ская фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 640 с.
4. Khan M.G. Cardiac Drug Therapy. Humana Press, 2015. 791 pp.
 5. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е. А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
 6. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук.

- для практик. врачей/ П/общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В.Леоновой. М.: Бионика, 2002. 368 с.
7. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств. Психиатрия и психофармакотерапия, – Ч.1.– 2000.– №6.– С. 172–176; Ч.И. – 2001.– №1.– С.20–24
 8. Вениченко Н.И. Исследование кардиотоксичности но-шпы при острых от-

- равлениях. /Н.И. Вениченко, Б.Б. Яцинюк // О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями. // Тез Рос. науч.-практ. конф. Москва-Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2002.- С.75-77.

REFERENCES:

1. Russian statistical Yearbook. 2014: a Statistical compendium. M.: Rosstat, 2014. 693 pp (in Russian)
2. Approval of the list of vital and essential drugs for medical use in 2015. Order of December 30, 2014 № 2782 - p // government.ru, January 4, 2015/ (in Russian)
3. V. G. Kukes, A. K. Starodubtsev. Clinical

- pharmacology and pharmacotherapy. M.: GEOTAR-Media, 2006. 640 pp. (in Russian)
4. M.G. Khan Cardiac Drug Therapy. Humana Press, 2015. 791 pp.
 5. Medical toxicology: national manual / ed. by E. A. Luzhnikov. M.: GEOTAR-Media, 2012. 928 pp (in Russian)
 6. The basics of clinical pharmacology

- and rational pharmacotherapy: Hands. for practices. Doctors / Ed. by Yu. B. Belousov, M. V. Leonova. M.: Bionika, 2002. 368 pp (in Russian)
7. D. I. Malin Drug interactions of psychotropic drugs // Psychiatry and psychopharmacotherapy. Part I –2000.–N 6.:172-176; part II –2001.–N1: 20-24 (in Russian)

8. N. I. Vinichenko, B. B. Yacinyuk. The study of cardiotoxicity no-shpa in acute poisoning. // On measures on improving medical aid to patients with acute poisoning. // Abstracts of Rus. scientific-practical Conf. Moscow-Ekaterinburg: Publishing house of Ural University, 2002 : 75-77(in Russian)

M.V. Belova, K.K. Ilyashenko

ACUTE POISONING WITH DRUGS MAINLY AFFECTING THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Department of Healthcare, 129090, Moscow, Russian Federation

Based on examined reports 2010-2014 of the department of acute poisonings treatment at the N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine and 1197 medical records of in-patients, a general characterization of poisoning by drugs affecting preferably the cardio vascular system is presented. Preparations and their combinations that are the most frequent causes of poisoning are detected; the age and gender structure of patients, poisonings causes and lethality are considered

Keywords: acute poisonings, drugs affecting the cardio vascular system.

Материал поступил в редакцию 29.03.2016 г.

УДК 615.28

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП К ИЗОНИАЗИДУ В УСЛОВИЯХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

К.И. Усов^{1,2}, Т.А. Гуськова³, Г.Г. Юшков¹,
А.В. Машанов¹

¹НИИ Биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665835, г. Ангарск, Российская Федерация

²ФГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, 664003, г. Иркутск, Российская Федерация

³Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества», 115191, г. Москва, Российская Федерация

Статья содержит результаты экспериментальных исследований чувствительности крыс разного хронологического возраста к противотуберкулезному препарату «Изониазид». Показана различная чувствительность крыс к изониазиду в зависимости от возраста.

Ключевые слова: противотуберкулезный препарат, изониазид, хронобиология, хронологический возраст, рациональная химиотерапия, экспериментальные исследования.

Введение. Туберкулез является одной из главных причин смертности от инфекционных заболеваний [1]. Ежегодно в мире от туберкулеза умирает 2-3 миллиона человек [4], а в развивающихся странах смертельные случаи, связанные с туберкулезом, составляют около 25 % от общего числа летальных исходов [20]. Туберкулезом заболевают во всех возрастных группах – от новорожденных до людей старческого возраста. Эпидемиологическая опасность остается высокой, особенно для детей [1,4,8]. Следует отметить, что сегодня заболеваемость туберкулезом пожилых людей в 2 раза, а смертность – в 3 раза выше, чем лиц молодого и среднего возраста [9].

Основным высокоэффективным синтетическим противотуберкулезным препаратом первого ряда уже более 60 лет остается «Изониазид» [19,20], однако наряду с этим применение препарата сопряжено с возможностью возникновения побочных реакций: токсическое поражение центральной и периферической нервной системы (энцефалопатия, интоксикационный психоз, генерализованные судороги, неврит зрительного

нерва, периферические нейропатии, мышечные подергивания), токсическое поражение печени; тошнота, рвота; стимуляция коры надпочечников (гинекомастия, дисменорея, кушингоид, повышение уровня глюкозы в крови, артериальная гипертония, легочная гипертензия, ишемия миокарда (у пожилых) [2,17,18]. Изониазид применяют фтизиатры в педиатрической, терапевтической, а также в геронтологической практике [19]. Каждый возрастной период человека характеризуется определенным функциональным состоянием органов и систем организма, что не может не влиять на их чувствительность к экзогенным веществам, в том числе к лекарственным препаратам [3,14]. Изучение безопасности и особенностей токсического действия изониазида и других противотуберкулезных препаратов с использованием экспериментально-биологических моделей разного хронологического возраста является актуальной задачей для лекарственной токсикологии и возрастной фармакологии, а также необходимым условием при оценке значения возраста – детерминирующего фактора действия, влияю-

Усов Константин Ильич (Usov Konstantin Ilich), кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665830, Иркутская область, г. Ангарск, konstausov@yandex.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatjana Anatolievna), член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Председателя Всероссийской общественной организации токсикологов, Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества», tagus@rambler.ru

Юшков Геннадий Георгиевич (Jushkov Gennadij Georgievich), кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», prof_ushkov@mail.ru

Машанов Антон Владимирович (Mashanov Anton Vladimirovich), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», mashan_gpr@mail.ru

щего на эффекты лекарственных средств [12].

Хронологический (календарный, паспортный) возраст определяет уровень биологического развития организма с момента его рождения и исчисляется количеством полных прожитых лет по состоянию на текущую дату. Эквиваленты хронологического возраста крыс и человека по величинам истинной скорости роста массы тела определены [3,14], что позволяет экстраполировать на человека данные, полученные в эксперименте. Постнатальное развитие крыс делят на четыре периода: молочного кормления, полового созревания, репродуктивный и период выраженных старческих изменений [3,5].

Основным принципом дозирования при пероральном применении изониазида является расчет на килограмм веса человека без учета особенностей его хронологического возраста. Изониазид назначают взрослым и детям в суточной дозе 5-15 мг/кг ежедневно (в 1-3 приема) или по 15 мг/кг 2-3 раза в неделю, лечение длительное. Для профилактики туберкулеза изониазид применяют только внутрь по 5-15 мг/кг в сутки (в 1-2 приема) в течение 2 месяцев [7]. В большинстве современных режимов фармакотерапии туберкулеза включен изониазид в дозе 10 мг/кг, 1 раз в сутки, при комбинации с другими противотуберкулезными препаратами [20], без учёта возраста пациента.

Цель работы: оценить клинику острого отравления и продолжительность жизни, изучить кумуляцию противотуберкулезного препарата «Изониазид» с последующим повторным установлением среднесмертельной дозы при введении его крысам разного хронологического возраста.

Материалы и методы исследования. В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, а также на основе многолетнего экспериментального опыта сотрудников лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «АнГТУ» по изучению противотуберкулезных препаратов, в качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные крысы разного хронологического возраста (самцы, самки) [13,14]. Критериями включения животных в эксперимент являлись: заключение Службы ветеринарии Иркутской области, отсутствие видимых проявлений заболеваний, однородность по массе тела, в ряде случаев – по анализу периферической крови и некоторым другим показателям в соответствии с принятыми в лаборатории стандартными операционными процедурами и паспортом состояния лабораторных животных. Все животные содержались в условиях специа-

лизированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019817).

Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [10], «Правила лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [11] и разрешены локальным этическим комитетом.

Параметры острой токсичности устанавливали по методу Кербера [6], на белых крысах, рандомизированных на три группы по хронологическому возрасту и массе тела: первая группа: неполовозрелые крысы (инфантильные), масса тела – 28-30 г; вторая группа: половозрелые крысы, масса тела – 180-200 г; третья группа: крысы старческого возраста (старые животные), масса тела – 360-400 г. Рандомизацию крыс на группы также проводили по принципу диапазона доз и полу. Каждая группа состояла из 12 крыс ($n = 6$ М, $n = 6$ F) и представляла отдельную серию эксперимента.

Препарат «Изониазид[®]» производства ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко», г. Москва (таблетки, 0,3 г) испытывали в дозах от 100 до 1800 мг/кг с шагом наращивания дозы на 100 мг. Животным вводили препарат однократно, внутрижелудочно в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. Дозирование проводили по количеству активного вещества (изониазида) в таблетке. Перед введением препарата таблетки растирались в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл [15]. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 суток [14].

При изучении кумуляции животным ежесуточно, внутрижелудочно вводили $1/5$ от DL_{50} , $1/10$ от DL_{50} для препарата «Изониазид». Для каждой из доз препарата были сформированы подопытные группы животных ($n = 10$ М, $n = 10$ F), введение выполняли с 10 часов утра. Наряду с подопытными группами были сформированы контрольные группы (вводили воду в эквивалентном объеме) и группы интактных животных. Все эксперименты проведены в летний период в условиях строгого соблюдения параметров микроклимата в экспериментально-биологической клинике.

Результаты и обсуждение. Полученные данные токсикометрии острого отравления при введении препарата «Изониазид» неполовозрелым (инфантильным), половозрелым и старым интактным крысам и крысам, предварительно по-

лучавшим 1/5 (ежедневно, в течение 5 дней) и 1/10 (ежедневно, в течение 10 дней) от DL_{50} с установлением на 7-е и 12-е сутки, соответственно, среднесмертельных и смертельных доз изониазида, приведены в таблице 1.

При сравнении величин DL_{50} , приведенных в таблице 1, критерий t (коэффициент достоверности) оказался более или равен 2 ($t \geq 2$), что соответствует вероятности безошибочного прогноза P , более или равного 95 % ($P \geq 95$ %). Следовательно, выявленные различия можно считать статистически достоверными. Для интактных животных процентное повышение DL_{50} при введении изониазида неполовозрелым крысам от DL_{50} по

отношению к DL_{50} при введении изониазида старым крысам составило 33 % (самцы, самки), а половозрелых к старым – 61 %. Из данных, представленных в таблице 1, следует, что при введении препарата «Изониазид» старые крысы оказались достоверно более чувствительными к изониазиду, чем половозрелые и инфантильные крысы.

Величина DL_{100} , установленная при введении изониазида интактным старым крысам, сместилась в сторону DL_{50} , установленной для интактных половозрелых и инфантильных крыс, что также свидетельствует о лучшей переносимости изониазида половозрелыми и инфантильными

Таблица 1

Среднесмертельные и смертельные дозы препарата «Изониазид» у крыс разных возрастных групп

Возрастные группы крыс		DL_{50} , мг/кг		DL_{100} , мг/кг	
		самцы	самки	самцы	самки
I. Неполовозрелые (инфантильные)	а. Интактные	1017 ± 37	1067 ± 46	1300	1300
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	1350 ± 43	1366 ± 38	1600	1600
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	1217 ± 43	1250 ± 38	1500	1500
Коэффициент достоверности (t)	Ia-Iб (t = 5,9) Ia-Iв (t = 3,5) Iб-Iв (t = 2,2)	Ia-Iб (t = 5,0) Ia-Iв (t = 3,0) Iб-Iв (t = 2,2)			
II. Половозрелые	а. Интактные	1233 ± 43	1250 ± 38	1500	1500
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	967 ± 48	983 ± 48	1300	1300
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	1400 ± 43	1417 ± 43	1700	1700
Коэффициент достоверности (t)	IIa-IIб (t = 4,1) IIa-IIв (t = 2,6) IIб-IIв (t = 6,7)	IIa-IIб (t = 4,4) IIa-IIв (t = 2,9) IIб-IIв (t = 6,7)			
III. Старые	а. Интактные	767 ± 36	800 ± 36	1000	1000
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	467 ± 36	450 ± 43	700	700
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	917 ± 48	933 ± 48	1200	1200
Коэффициент достоверности (t)	IIIa-IIIб (t = 7,2) IIIa-IIIв (t = 2,5) IIIб-IIIв (t = 7,5)	IIIa-IIIб (t = 6,3) IIIa-IIIв (t = 2,2) IIIб-IIIв (t = 6,3)			
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)	Ia-IIa (t = 3,8) Ia-IIIa (t = 4,8) IIa-IIIa (t = 8,3)	Ia-IIa (t = 3,1) Ia-IIIa (t = 4,6) IIa-IIIa (t = 8,7)			
	Iб-IIб (t = 5,9) Iб-IIIб (t = 15,7) IIб-IIIб (t = 8,3)	Iб-IIб (t = 6,3) Iб-IIIб (t = 16,1) IIб-IIIб (t = 8,3)			
	Iв-IIв (t = 3,0) Iв-IIIв (t = 4,7) IIв-IIIв (t = 7,5)	Iв-IIв (t = 2,9) Iв-IIIв (t = 5,2) IIв-IIIв (t = 7,5)			

крысами и подтверждает факт влияния хронологического возраста на токсичность препарата «Изониазид» в условиях однократного перорального введения.

У половозрелых и старых крыс, получавших изониазид в дозе 1/5 от DL_{50} в течение 5 суток, установленная DL_{50} на 7-е сутки была достоверно ниже по сравнению с DL_{50} интактных крыс, а у неполовозрелых крыс – выше. Введение изониазида в дозе 1/10 от DL_{50} в течение 10 суток приводило к повышению DL_{50} , установленной на 12-е сутки от начала введения препарата во всех возрастных группах крыс, что свидетельствует о развитии толерантности (привыкания) к изониазиду при более длительном применении.

Межгрупповой анализ токсичности изониазида у разных возрастных групп крыс, позволяет сделать вывод о различной чувствительности крыс к воздействию изониазидом и представить ее в виде ряда возрастного усиления токсичности: половозрелые крысы < неполовозрелые (инфантильные) крысы < старые крысы. Полученные экспериментальные данные о влиянии хронологического возраста на среднюю продолжительность жизни интактных крыс после введения препарата «Изониазид» в дозах DL_{50} и DL_{100} представлены в таблице 2.

В то же время гибель в группах интактных неполовозрелых и половозрелых крыс наступала значительно быстрее, чем в группах старых интактных животных. В клинической картине острого отравления преобладали признаки расстройства функций нервной системы, связанного, по-видимому, с тем, что препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. В симптоматике острого отравления было труд-

но дифференцировать фазы двигательного торможения и возбуждения, описанные нами ранее на половозрелых крысах [16]. В среднем через 50 минут после введения изониазида у старых крыс развивалось более мощное по силе проявление двигательного возбуждения, чем у половозрелых и неполовозрелых крыс, переходящее в эпистатус, который формировался, по-видимому, вследствие снижения синтеза тормозного нейромедиатора-ГАМК путем ингибирования пиридоксальфосфат-зависимого фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты [21] и характеризовался повышением рефлекторной возбудимости на свет, звук, развитием генерализованных клонико-тонических судорог. Максимальная продолжительность эпистатуса – 5 ч. У неполовозрелых крыс наблюдалось укорочение рефрактерного (скрытого) периода, двигательное возбуждение наступало в среднем через 30 минут и характеризовалось, в основном, развитием простых парциальных моторных припадков в виде клонических судорог, преимущественно передних конечностей и только в дозах, превышающих DL_{50} , развивались генерализованные клонико-тонические судороги, максимальная продолжительность эпистатуса – 2 ч. Первым, визуально определяемым симптомом приближения двигательного возбуждения у крыс было разведение пальцев передних и задних конечностей в стороны, появление этого симптома у крыс, как правило, свидетельствовало о наступлении судорог. Судороги и эпистатус развивались не у всех крыс, но носили дозозависимый характер. У неполовозрелых крыс судороги развивались в 10-30 % случаев, половозрелых – в 80-90 % и у старых крыс – в 90-100 % от общего количества живот-

Таблица 2

Средняя продолжительность жизни разных возрастных групп интактных крыс после однократного введения препарата «Изониазид» в дозах DL_{50} и DL_{100} . Срок наблюдения – 14 суток *

Возрастные группы	Средняя продолжительность жизни крыс (00:00 - часы, минуты)			
	DL_{50} , мг/кг		DL_{100} , мг/кг	
	самцы	самки	самцы	самки
I. Неполовозрелые крысы (инфантильные)	03:17 ± 10	02:48 ± 15	00:38 ± 7	00:41 ± 2
II. Половозрелые крысы	00:35 ± 5	00:37 ± 3	00:24 ± 2	00:27 ± 3
III. Старые крысы	09:18 ± 32	08:10 ± 25	00:55 ± 4	00:58 ± 5
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)	I-II (t = 14,7) I-III (t = 10,8) II-III (t = 16,1)	I-II (t = 8,9) I-III (t = 16,1) II-III (t = 18,3)	I-II (t = 2,0) I-III (t = 2,1) II-III (t = 6,5)	I-II (t = 3,9) I-III (t = 3,7) II-III (t = 5,3)

Примечание: * - Средняя продолжительность жизни погибших животных за время наблюдения.

ных в группе. Гибель животных наступала, как правило, на 1-е сутки, через 1,5-8 ч, и именно в состоянии эпистатуса на 2-3 судорожный припадок у неполовозрелых крыс, на 2-4 судорожный припадок у половозрелых крыс и на 6-8 судорожный припадок у старых крыс. Выжившие животные в течение первых часов после воздействия постепенно выходили из состояния визуально определяемой интоксикации и к 3-м суткам внешне не отличались от контроля, не отказывались от воды и корма. На вскрытии павших животных – значительные гемодинамические расстройства, полнокровие внутренних органов, геморрагии в легких, отечность тканей, в том числе головного мозга.

Таким образом, прослеживается большая чувствительность к изониазиду животных старшей возрастной группы.

Результаты изучения кумуляции препарата «Изониазид» при введении крысам различных возрастных групп представлены в таблице 3.

Признаков интоксикации при введении препарата в дозе 1/5 от DL₅₀ (в течение 5 суток) и 1/10 от DL₅₀ (в течение 10 суток) визуально не обнаружено: животные свободно перемещались в клетке; цианоз, судороги, патологические выделения из естественных отверстий, пальпаторно определяемые уплотнения – отсутствовали; рефлексы – живые; шерсть – блестящая опрятная (у не половозрелых и половозрелых) редкая

с темно-желтым оттенком (старые крысы); зубы белые, сохранены (у не половозрелых и половозрелых), зубы без признаков стирания (у половозрелых), большинство зубов сохранены, зубы имеют коричневый налет с признаками стирания режущей поверхности (старые крысы). Как видно из данных таблиц 3 и 4, введение препарата «Изониазид» в дозах 1/5 от DL₅₀ и 1/10 от DL₅₀ не сопровождалось летальностью по окончании введения, а также через сутки по окончании срока ежедневного введения. Величины DL₅₀ при однократном введении изониазида в возрастных группах после 5- или 10-дневного применения препарата в дозах 1/5 от DL₅₀ и 1/10 от DL₅₀ существенно отличались от таковых, полученных при оценке острой токсичности изониазида на интактных животных (табл.1). Четко прослеживается различие в показателях острой токсичности при введении препарата в возрастных группах крыс. Так, введение изониазида в дозе DL₅₀, установленной на интактных животных (табл. 1), ранее ежедневно получавшим препарат в течение 5 суток в дозе 1/5 от DL₅₀, сопровождалось выживаемостью 100 % неполовозрелых крыс и летальностью 90-100 % половозрелых и старых крыс, что можно объяснить несовершенством работы ферментативных систем у старых крыс и функциональной незрелостью нервной системы, наряду с интенсивным обменом веществ у неполовозрелых крыс. Однократное введение изони-

Таблица 3

Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном введении препарата «Изониазид» в течение 5 дней с последующим определением DL₅₀ (n = 10)

Возрастные группы, пол крыс	Длительность введения препарата - 5 дней			Однократное введение препарата после 5-дневного применения		
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата, мг/кг	Летальность крыс	DL ₅₀ установленной на интактных крысах, мг/кг	Летальность крыс после введения DL ₅₀ установленной на интактных крысах	DL ₅₀ на 7-е сутки от начала эксперимента, мг/кг
Неполовозрелые, самцы	1/5 от DL ₅₀	1017 ± 37	0/10	1017 ± 37	0/10	1350 ± 43
Неполовозрелые, самки	1/5 от DL ₅₀	1067 ± 46	0/10	1067 ± 46	0/10	1366 ± 38
Половозрелые, самцы	1/5 от DL ₅₀	1233 ± 43	0/10	1233 ± 43	9/10	967 ± 48
Половозрелые, самки	1/5 от DL ₅₀	1250 ± 38	0/10	1250 ± 38	9/10	983 ± 48
Старые, самцы	1/5 от DL ₅₀	767 ± 36	0/10	767 ± 36	10/10	467 ± 36
Старые, самки	1/5 от DL ₅₀	800 ± 36	0/10	800 ± 36	9/10	450 ± 43

Таблица 4

Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном введении препарата «Изониазид» в течение 10 дней с последующим определением DL_{50} ($n = 10$)

Возрастные группы, пол крыс	Длительность введения препарата - 10 дней			Однократное введение препарата после 10-дневного применения		
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата, мг/кг	Летальность крыс	DL_{50} установленной на интактных крысах, мг/кг	Летальность крыс после введения DL_{50} установленной на интактных крысах	DL_{50} на 12-е сутки от начала эксперимента, мг/кг
Неполовозрелые, самцы	1/10 от DL_{50}	1017 ± 37	0/10	1017 ± 37	1/10	1217 ± 43
Неполовозрелые, самки	1/10 от DL_{50}	1067 ± 46	0/10	1067 ± 46	1/10	1250 ± 38
Половозрелые, самцы	1/10 от DL_{50}	1233 ± 43	0/10	1233 ± 43	3/10	1400 ± 43
Половозрелые, самки	1/10 от DL_{50}	1250 ± 38	0/10	1250 ± 38	2/10	1417 ± 43
Старые, самцы	1/10 от DL_{50}	767 ± 36	0/10	767 ± 36	3/10	917 ± 48
Старые, самки	1/10 от DL_{50}	800 ± 36	0/10	800 ± 36	3/10	933 ± 48

азид в дозе DL_{50} , установленной на интактных животных (табл. 1), крысам подопытных групп после ежедневного применения препарата в течение 10 суток в дозе 1/10 от DL_{50} , приводило к 20-30 %-й летальности половозрелых и старых крыс и сравнительно более низкой летальности при введении препарата неполовозрелым крысам (10 %), что свидетельствует о развитии толерантности животных к изониазиду.

Установленные среднесмертельные дозы изониазид (7-е сутки от начала введения) на крысах, получавших ежедневно в течение 5 дней изониазид в дозе 1/5 от DL_{50} (табл. 1 и 3), являются признаком понижения токсичности на 33 % у неполовозрелых крыс-самцов и на 28 % у крыс-самок, и признаком повышения токсичности на 64 % у старых крыс-самцов и на 78% у крыс-самок, на 28% у половозрелых крыс-самцов и на 27% у крыс-самок по сравнению с величинами показателя, полученного на интактных крысах.

Установленные среднесмертельные дозы изониазид (12-е сутки от начала введения) на крысах, получавших ежедневно в течение 10 дней изониазид в дозе 1/10 от DL_{50} (табл. 1 и 4), свидетельствовали о понижении токсичности и признаках развития толерантности к изониазиду во всех возрастных группах, включенных в экспе-

римент по сравнению с дозами DL_{50} , установленными на интактных крысах. У неполовозрелых и старых крыс понижение токсичности составило 20 % (самцы) и 17 % (самки), у половозрелых крыс – 14 % (самцы) и 13 % (самки).

Средняя продолжительность жизни после введения DL_{50} изониазид на 12-е сутки животным, получавшим в течение 10 суток 1/10 от DL_{50} , также была достоверно выше при введении препарата старым крысам (табл. 5). У старых крыс, получавших изониазид в течение 5 суток в дозе 1/5 от DL_{50} , продолжительность жизни после введения DL_{50} на 7-е сутки не отличалась от величин показателя, установленного на половозрелых крысах.

У неполовозрелых инфантильных и в большей степени у старых крыс, получавших изониазид в течение 5-и и 10-и суток в дозах 1/5 и 1/10 от DL_{50} , соответственно, средняя продолжительность жизни на 7-е и 12-е сутки после введения DL_{50} препарата «Изониазид» достоверно увеличивалась по сравнению с величинами показателя, установленными на половозрелых животных (табл. 5).

Клиническая картина интоксикации, в целом, развивалась однотипно, как и при однократном введении в эксперименте по установлению параметров острой токсичности: гибель животных наступала в состоянии эпистатуса у поло-

Таблица 5

**Средняя продолжительность жизни крыс после введения DL₅₀ препарата «Изониазид» интактным и предварительно получавшим ежедневно 1/5 и 1/10 от DL₅₀ препарата «Изониазид» (n = 10).
Срок наблюдения – 14 суток ***

Возрастные группы крыс		Средняя продолжительность жизни крыс (00:00 - часы, минуты)	
		самцы	самки
I. Неполовозрелые (инфантильные)	а. Интактные	03:17 ± 10	02:48 ± 15
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	01:10 ± 8	01:00 ± 4
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	01:40 ± 12	01:31 ± 7
Коэффициент достоверности (t)		Ia-Iб (t = 9,9) Ia-IV (t = 6,2) Iб-IV (t = 2,1)	Ia-Iб (t = 7,0) Ia-IV (t = 4,6) Iб-IV (t = 3,9)
II. Половозрелые	а. Интактные	00:35 ± 5	00:37 ± 3
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	00:49 ± 4	00:48 ± 4
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	01:06 ± 2	01:15 ± 3
Коэффициент достоверности (t)		IIa-IIб (t = 2,2) IIa-IV (t = 5,7) IIб-IV (t = 3,7)	IIa-IIб (t = 2,2) IIa-IV (t = 9,1) IIб-IV (t = 5,4)
III. Старые	а. Интактные	09:18 ± 32	08:10 ± 25
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	00:53 ± 4	00:50 ± 2
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	06:53 ± 20	06:33 ± 18
Коэффициент достоверности (t)		IIIa-IIIб (t = 15,1) IIIa-IIIв (t = 5,1) IIIб-IIIв (t = 17,7)	IIIa-IIIб (t = 17,6) IIIa-IIIв (t = 3,1) IIIб-IIIв (t = 19,0)
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)		Ia-IIa (t = 14,5) Ia-IIIa (t = 10,8) IIa-IIIa (t = 16,1)	Ia-IIa (t = 13,5) Ia-IIIa (t = 11,0) IIa-IIIa (t = 18,0)
		Iб-IIб (t = 2,4) Iб-IIIб (t = 2,0) IIб-IIIб (t = 0,7**)	Iб-IIб (t = 2,1) Iб-IIIб (t = 2,2) IIб-IIIб (t = 0,5**)
		IV-IIв (t = 2,8) IV-IIIв (t = 13,4) IIв-IIIв (t = 17,4)	IV-IIв (t = 2,1) IV-IIIв (t = 15,0) IIв-IIIв (t = 17,3)

Примечание: * - средняя продолжительность жизни погибших животных за время наблюдения.

** - отличие статистическое недостоверное при P ≥ 95 %

возрелых и неполовозрелых крыс быстрее, чем при введении препарата старым животным. У 10-20 % старых крыс гибель наступала (через 20-26 часов) после продолжительного сна с затрудненным и редким дыханием, который наступал у животных сразу после окончания периода (до 5 часов) судорог.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии хроноло-

гического возраста на токсичность изониазида при пероральном введении крысам. При введении препарата неполовозрелым и половозрелым крысам токсичность его достоверно ниже, чем при введении старым животным. Установленный факт может быть использован при формировании рациональной программы химиотерапии туберкулеза изониазидом для пациентов старших возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова Е.И. Эпидемиологические аспекты заболеваемости туберкулезом в Приморском крае. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014; 4: 118-122.
2. Гараско Е.В., Красносельских И.В., Щепочкина Ю.А. Новая лекарственная форма для лечения туберкулеза. *Успехи современного естествознания.* 2007; № 9: 39.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва: ИД «Русский врач»; 2003.
4. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы). *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН.* 2013; 2(90). Часть 1: 139-164.
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983.
6. Лойт А.О., Савченков М.Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та; 1996.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е издание. Москва: Новая Волна, 2012.
8. Нечаева О.Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность. *Медицинский алфавит.* 2013; 4: 7-12.
9. Новикова А.С., Ленкова М.В. Туберкулез: структура заболеваемости и трудности диагностики. *Молодой ученый.* 2014; 4: 372-376.
10. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755. Available at: URL: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>.
11. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. Available at: <http://www.doccs.cntd.ru/document/902232487>.
12. Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект. София: Медицина и физкультура; 1974.
13. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Москва; 1991.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2012.
15. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Онищенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Москва: Медицина; 1978.
16. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность противотуберкулезного препарата «Изониазид» в условиях эксперимента. *Токсикологический вестник.* 2016; 2: 31-36.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
18. Фещенко Ю.И., Черенко С.А., Мальцев В.И., Викторов А.П., Матвеева Е.В., Логвина И.А. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. *Український медичний часопис.* 2008. 3(65). С. 117-125.
19. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
20. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство. Москва: Литтера; 2013.
21. Eyuöboğlu T., Derinöz O. Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2013; 55: 328-330.
1. Abbasova E.I. Epidemiological aspects of tuberculosis in Primorsky kraj. *Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014; 4: 118-122 (in Russian).
2. Garasko E.V., Krasnoselskikh I.V., Shchepochkina Yu.A. New dosage form for the treatment of tuberculosis. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya.* 2007; № 9: 39 (in Russian).
3. Guskova T.A. Toxicology of drugs. Moscow: ID «Russkiy vrach»; 2003 (in Russian).
4. Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. Epidemiological situation on tuberculosis among the children and teenage population (review of literature). *Byulleten' VSNtS SO RAMN.* 2013; 2(90). Chast 1: 139-164 (in Russian).
5. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiment. Kiev: Vishcha shkola, 1983 (in Russian).
6. Loyt A.O., Savchenkov M.F. Preventive toxicology. Irkutsk; 1996 (in Russian).
7. Mashkovskiy M.D. Medicines. Moscow: Novaya Volna, 2012 (in Russian).
8. Nechaeva O.B. Tuberculosis in the Russian Federation: morbidity and mortality. *Meditsinskiy alfavit.* 2013; 4: 7-12 (in Russian).
9. Novikova A.S., Lenkova M.V. Tuberculosis: morbidity and diagnostic difficulties. *Molodoy uchenyy.* 2014; 4: 372-376 (in Russian).
10. On measures on further improvement of the organizational forms of work with the use of experimental animals. Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm> (accessed 5 May 2016) (in Russian).
11. Approval of the rules of good laboratory practice. Available at: <http://www.doccs.cntd.ru/document/902232487> (accessed 5 May 2016) (in Russian).
12. Petkov V. Medicine, body, pharmacological effect. Sofia: Meditsina i fizkultura; 1974 (in Russian).
13. Chuchalin A.G. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. Guide. Moscow: Litterra; 2013 (in Russian).
14. RD 64-126-91. Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological substances (GLP). Moscow; 1991 (in Russian).
15. The guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Moscow; 2012 (in Russian).
16. Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel V.O., Onikienko F.A. Performance standards in laboratory animals in toxicological experiment. Moscow; 1978 (in Russian).
17. Usov K.I., Guskova T.A., Jushkov G.G., Mashanov A.V. The influence of chronobiological rhythms on the toxicity of anti-tuberculosis drug «isoniazid» in the experiment. *Toksikologicheskiy vestnik.* 2016; 2: 31-36 (in Russian).
18. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis of respiratory organs. M., Tver: Triada, 2014 (in Russian).
19. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A., Maltsev V.I., Viktorov A.P., Matveeva E.V., Logvina I.A. et al. Significance evaluation of the antituberculous drugs side effects in tuberculosis treatment. *Ukrainskiy medichniy chasopis.* 2008; 3(65): 117-125 (in Russian).
20. Phthisiology. National clinical guidelines / P. K. Yablonskiy. M.: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
21. Eyuöboğlu T., Derinöz O. Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2013; 55: 328-330.

K.I. Usov^{1,2}, T.A. Guskova³, G.G. Yushkov¹, A.V. Mashanov¹

THE SENSITIVITY OF ANIMALS OF DIFFERENT AGE GROUPS TO ISONIAZID IN A TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

¹Research Institute of Biophysics, Test Laboratory Center, Angarsk State Technical University, 665835, Angarsk, Russian Federation.

²Irkutsk State Medical University, 664003 Irkutsk, Russian Federation

³Non-commercial partnership of Healthcare assistance «Scientific Center of Quality Control», 115191 Moscow, Russian Federation.

The article reports results of experimental investigations into the sensitivity of rats of different chronological age to the antituberculous preparation «Isoniazid». A different rats sensitivity in relation to age is shown.

Keywords: antituberculous preparation isoniazid, chronobiology, chronological age, rational chemo-therapy, experimental studies.

Материал поступил в редакцию 08.08.2016 г.

УДК 615.21

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЕЁ КОМПОНЕНТОВ

Н.Г. Венгерович¹, М.А. Юдин¹,
А.С. Никифоров¹, Г.С. Сагалов²,
М.С. Вахвияйнен³, А.А. Кузьмин¹

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ООО «Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм», 195279, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В эксперименте на крысах изучена анальгетическая активность агониста опиоидных рецепторов фентанила и центрального α_2 -адреномиметика дексмететомидина и характер их взаимодействия при введении в комбинации. Среднеэффективные обезболивающие дозы препаратов в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения составили 54,5 и 22,5 мкг/кг, соответственно. Методом изоболографического анализа показано, что для комбинации с равными долями или большей долей фентанила тип взаимодействия препаратов характеризуется потенцированием. Разработана модель для прогнозирования значений вероятности развития анальгетического эффекта в зависимости от доз компонентов комбинации и выполнена ее проверка в эксперименте.

Ключевые слова: анальгезия, фентанил, дексмететомидин, изоболография, логистическая регрессия.

Введение. Прогнозирование эффективных доз препаратов в составе комбинированных средств для обезболивания является актуальной задачей как для клинического применения [1], так и для экспериментальных исследований. В настоящее время наиболее эффективными средствами обезболивания остаются агонисты опиоидных рецепторов. Однако на практике их часто сочетают с препаратами других фармакологических групп (ГАМК-агонисты, NMDA-блокаторы, α_2 -адреномиметики и другие) [4,5]. Данные клинических наблюдений и экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о высокой эффективности

использования агонистов α_2 -адренорецепторов в сочетании с фентанилом [13]. Преимуществом таких комбинаций перед остальными служит снижение дозировок агонистов опиоидных рецепторов и улучшение показателей фармакокинетики.

При исследовании новых комбинаций для обезболивания следует учитывать высокую вероятность взаимного потенцирования как со стороны эффективности, так и со стороны повышения токсичности. Для выявления типа взаимодействия препаратов в комбинациях, а также выбора диапазонов доз в экспериментальной фармакологии и токсикологии

Венгерович Николай Григорьевич (Vengerovich Nikolai Grigor'evich), кандидат медицинских наук, заместитель начальника отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, nikolai@vengerovich.ru

Юдин Михаил Анатольевич (Judin Mihail Anatol'evich), доктор медицинских наук, доцент по специальности токсикология, начальник отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, mikhail.judin@gmail.com

Никифоров Александр Сергеевич (Nikiforov Aleksandr Sergeevich), доктор биологических наук, доцент по специальности токсикология, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, nikiforov2004@mail.ru

Сагалов Георгий Сергеевич (Sagalov Georgij Sergeevich), интерн ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, sagalov022@mail.ru

Вахвияйнен Мария Сергеевна (Vahvijainen M.S.), научный сотрудник ООО «Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм», 195279, г. Санкт-Петербург, kalmukova.spbu@gmail.com

Кузьмин Андрей Александрович (Kuzmin Andrej Aleksandrovich), кандидат медицинских наук, начальник управления ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург.

в качестве графического метода используется изоболография [6-13]. Данный подход позволяет использовать фиксированные соотношения доз каждого компонента и определять индекс фракционных эффективных доз (ИФД) [14] для различных заданных соотношений между двумя веществами. ИФД представляет собой соотношение $ED_{50} \text{ эксп} / ED_{50} \text{ теор}$ и отражает вариант и силу взаимодействия двух веществ. Значения ИФД менее 0,7 указывает на потенцирование эффектов, диапазон 0,7-1,3 – на суммацию действия, более 1,3 – на антагонистические свойства компонентов в комбинации.

Тем не менее, метод изоболографии не предусматривает возможность изменять заданные в начале эксперимента соотношения эффективных доз препаратов и их конкретные значения в составе одной комбинации, что ограничивает использование полученных результатов на практике.

Цель исследования состояла в изучении характера взаимодействия агониста опиоидных рецепторов фентанила с агонистом $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмететомидином в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения и построении математической модели для прогнозирования эффективности анальгезии комбинированной рецептуры на их основе в зависимости от количественного состава.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 144 белых нелинейных крысах-самцах массой 220-260 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследование проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [15] и Правилами лабораторной практики [16].

В качестве модельных анальгетиков использовали субстанции фентанила и дексмететомидина. Анальгетическую активность препаратов и их комбинации исследовали в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения на приборе «Tail-Flick Analgesia Apparatus» (Columbus Instruments, USA). Изучение эффективности фентанила и дексмететомидина по влиянию на порог возникновения боли проводили при их внутримышечном введении. Критерием болевого порога животных служил латентный период отдергивания хвоста [5]. Для каждого препарата в отдельности и их комбинаций фиксировали длительность обезболивания (мин), рассчитывали средне- и абсолютно эффективные дозы методом пробит-анализа по Финни.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистического пакета Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения

достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Проверку на нормальность распределения фактических данных осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовали непараметрические методы. Для количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку средних арифметических и среднеквадратических отклонений, для оценки взаимосвязи качественных признаков – изоболографию и множественную логистическую регрессию.

Результаты и обсуждение. В экспериментах на крысах исследована анальгетическая активность фентанила и дексмететомидина при внутримышечном введении в диапазоне доз 31,6–100 и 10–100 мкг/кг, соответственно. При этом ED_{50} и ED_{99} для агониста опиоидных рецепторов составили $54,5 \pm 6,9$ и $98,96$ мкг/кг, для центрального агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов – $22,5 \pm 5,17$ и $62,4$ мкг/кг. В отличие от фентанила анальгетическое действие дексмететомидина было более продолжительным. Обезболивающий эффект дексмететомидина наблюдали в период с 15 по 45 минуту после введения препарата, в то время как максимум обезболивающего действия агониста опиоидных рецепторов регистрировали на 5-10 минуту наблюдения.

При оценке взаимодействия препаратов в комбинации были изучены следующие соотношения долей среднеэффективных доз фентанила к дексмететомидину: 0,75:0,25; 0,5:0,5; 0,25:0,75. Для каждого соотношения доз препаратов при внутримышечном введении крысам в составе комбинаций были определены средние эффективные дозы по наступлению анальгезии. Графическое представление расчетных значений ($ED_{50} \text{ теор}$) и фактических значений ($ED_{50} \text{ экс}$) среднеэффективных доз комбинаций полученных в эксперименте приведено на рисунке.

Показано, что полученные в эксперименте среднеэффективные дозы существенно ниже расчетных, что подтверждается их расположением ниже линии аддитивности. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом обладают комбинации с большей долей агониста опиоидных рецепторов.

Расчетные и фактические величины среднеэффективных доз препаратов в комбинациях с различным соотношением долей препаратов, а также ИФД представлены в таблице 1.

Показано, что при использовании соотношения среднеэффективных доз фентанила к дексмететомидину 0,25:0,75 тип взаимодействия препаратов характеризуется суммацией эффекта, тогда как в остальных соотношениях – потенцированием обезболивания.

На основании проведенных экспериментов была разработана модель для прогноза значений вероятности развития анальгетического эффекта по двум предикторным переменным. В качестве бинарной переменной отклика z был выбран анальгетический эффект в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения, в качестве предикторов, влияющих на результат, были определены дозы препаратов. Для оценки связи между двумя непрерывными предикторными переменными и одной категориальной переменной использовали множественную логистическую регрессию.

$$\text{Вероятность анальгезии} = 1/(1+e^{-z})$$

При построении модели ее уровень значимости был меньше 0,001, значение статистики χ^2 для разницы между текущей моделью и моделью, содержащей только свободный член, составило 42,8.

Результаты логистической регрессии представлены в таблице 2.

Уравнение логистической регрессии имело следующий вид: $z = \exp(3,965 + (0,1473 \times x) + (0,1866 \times y)) / (1 + \exp(-3,965 + (0,1473 \times x) + (0,1866 \times y)))$, $n=78$. Далее методом перебора по заданной вероятности с необходимым уровнем допуска проводили подбор оптимальных доз. Для каждого возможного значения первого предиктора (от указанных минимальных к максимальным значениям с запланированной точностью) анализировали все возможные значения второго.

При экспериментальной проверке работоспособности модели доля от ED_{50} фентанила была зафиксирована в диапазоне 0,125-0,5 для вероятностей развития анальгетического эффекта 95 и 99 % (табл. 3).

Было показано, что при вероятности 95-99 %

в исследуемых выборках устойчивое обезболивание на протяжении 30 минут после внутримышечного введения препаратов наблюдается у всех животных. При этом минимальная суммарная доза препаратов, входящих в комбинацию, составила 39,64 мкг/кг, что было меньше ED_{99} для каждого из препаратов в отдельности. Аналогичный эффект был достигнут в других экспериментальных выборках.

Заключение. Разработанная модель прогнозирования эффективности комбинированной рецептуры на основе фентанила и дексмететомидина обеспечивает достижение необходимой заданной вероятности развития

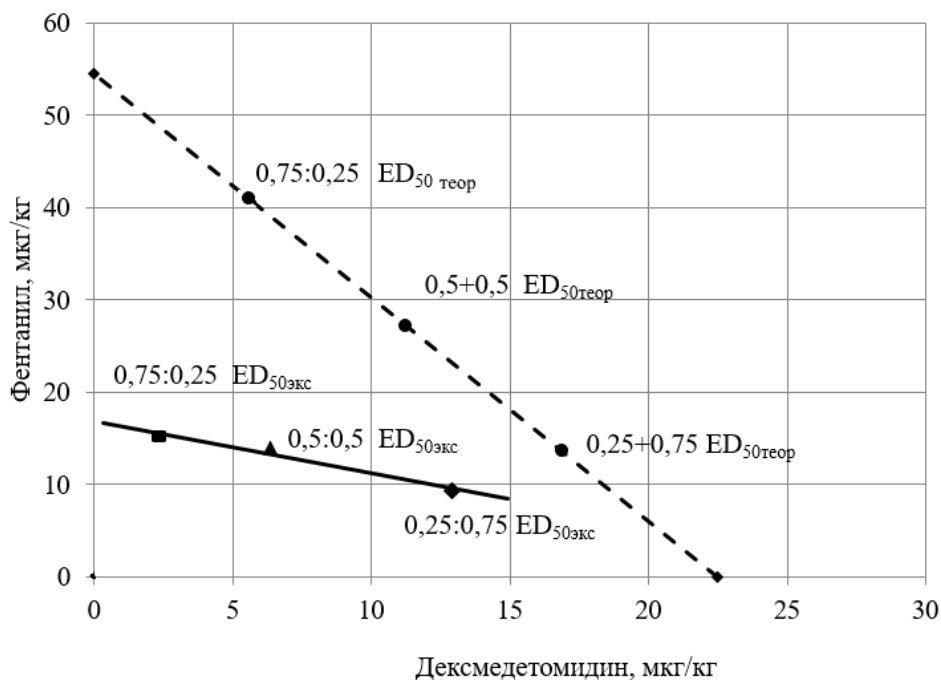


Рис. Изоболограмма взаимодействия фентанила и дексмететомидина в различных соотношениях доз каждого препарата (--- теоретическая изоболо эффективности, — экспериментальная изоболо эффективности)

Таблица 1

Расчетные и фактические величины среднеэффективных доз комбинаций с различным соотношением долей препаратов и их ИФД (n=78, M±SD)

Комбинации препаратов	Соотношения среднеэффективных доз препаратов	ED_{50} теор, мкг/кг	ED_{50} экс, мкг/кг	ИФД
Фентанил+ дексмететомидин	0,75:0,25	46,5	17,51±3,78	0,38
	0,5:0,5	38,5	20,27±4,02	0,53
	0,25:0,75	30,5	22,331±4,19	0,73

Таблица 2

Отчет о множественной логистической регрессионной модели с двумя предикторными переменными

Переменная	Свободный член	Доза фентанила	Доза дексметомидина
Коэффициент (β)	-3,965	0,1866	0,1473
Стандартная ошибка	0,9165	0,0462	0,054
Статистика критерия Вальда χ^2	-	16,3083	7,46482
Достигнутый уровень значимости	-	<0,001	0,008
Отношение шансов	-	1,2051	1,1587
95 % доверительный интервал отношения шансов	-	(1,099-1,321)	(1,041-1,290)

Таблица 3

Результаты экспериментальной проверки работоспособности разработанной модели

Доля от ED ₅₀ фентанила	Доля от ED ₅₀ дексметомидина	Рассчитанная вероятность, %	Суммарная дозовая нагрузка, мкг/кг	Доля животных с анальгезией на 30 мин, %
0,500	0,551	95	39,64	100-17
	1,049	99	50,84	100-17
0,375	0,937	95	41,47	100-17
	1,436	99	52,68	100-17
0,25	1,317	95	43,22	100-17
	1,818	99	54,49	100-17
0,125	1,702	95	45,1	100-17
	2,200	99	56,3	100-17

обезболивающего эффекта для различного соотношения долей среднеэффективных доз. Использование разработанной модели позволяет варьировать доли каждого препарата в зависимости от конкретных целей эксперимента, снижать общую дозовую нагрузку. Применение комбинаций с расчетом доз в рамках предложенной модели позволяет снизить дозу агониста опиоидных рецепторов более чем на 72 %. В результате проведенных экспериментальных исследований показано, что комбинации в различных соотношениях доз (с вероятностью эффекта 95 %

и выше) позволяют добиться пролонгирования обезболивающего действия с 15 до 30 минут, что соответствует продолжительности анальгезии для дексметомидина при его применении в моноварианте. Практическое применение модели возможно при проведении экспериментальных исследований, требующих развития стойкой анальгезии и позволит нивелировать побочные эффекты α 2-адреномиметика, такие как гипотония и брадикардия, с другой стороны снизить вероятность угнетения дыхательного центра, вызванное агонистом опиоидных рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков П.А., Чурадзе Б.Т., Севалкин С.А. и др. Дексмететомидин как составляющая анальгетического компонента общей анестезии при лапароскопических операциях. *Анестез. и реаним.* 2015; 60: 4-8.
2. Hung C.H., Chiu C.C., Liu K.S. et al. Clonidine as an adjuvant for propranolol enhances its effect on infiltrative cutaneous analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 29: 70-74.
3. Chen Y.W., Chiu C.C., Wei Y.L. et al. Propranolol combined with dopamine has a synergistic action in intensifying and prolonging cutaneous analgesia in rats. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67 (6): 93-97
4. Farghaly H.S., Abd-Elattief R.B., Mofthah M.Z. et al. The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model pain physician. *Pain Physician.* 2014; 17: 187-195.
5. Gudín J.A., Mogali S., Jones J.D. et al. Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgrad Med.* 2013; 125 (4): 115-130.
6. Uzumcugil F., Canbay O., Celebi N. et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 675-680.
7. Feld J., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2007; 19: 30-36.
8. Feld J.M., Hoffman W.E., Stechert M.M. et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *Clin. Anesth.* 2006; 18: 24-28.
9. Кацнельсон Б.А., Казмер Ю.И., Вараксин А.Н. и др. К методологии оценки типа комбинированной токсичности на основе данных эколого-эпидемиологического исследования. *Токс. вест.* 2011; 3: 2-6.
10. Казмер Ю.И., Кацнельсон Б.А., Вараксин А.Н. Методика определения типа комбинированной токсичности на основе эпидемиологических данных. *Информат. и сист. упр.* 2010; 24 (2): 131-134.
11. Tallarida, R.J. Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain.* 1992; 49: 93-97.
12. Porecca F., Jiang Q., Tallarida R. Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] enkephalin: a synergistic interaction. *Eur. J. Pharmacology.* 1990; 179: 463-468.
13. Luszczycki J.J., Andres M.M., Czuczwar P. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis. *Epilepsia.* 2006; 47: 10-20.
14. Карпова М.Н., Абросимов И.Ю., Крыжановский Г.Н. Эффективность сочетанного применения некоторых блокаторов потенциалзависимых и рецепторактивируемых Са-каналов с различными антиэпилептическими препаратами. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1997; 124 (7): 46-49.
15. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. 2012.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 23 августа 2010 г. N 708н г. Москва «Об утверждении Правил лабораторной практики». Available at <http://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>

REFERENCES:

1. Volkov P.A., Churadze B.T., Sevalkin S.A. et al. Dexmedetomidine as a component of the analgesic component of general anesthesia for laparoscopic surgery. *Anesteziology i reanimatologiya.* 2015; 60 (1): 4-8.
2. Hung C.H., Chiu C.C., Liu K.S. et al. Clonidine as an adjuvant for propranolol enhances its effect on infiltrative cutaneous analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 29: 70-74.
3. Chen Y.W., Chiu C.C., Wei Y.L. et al. Propranolol combined with dopamine has a synergistic action in intensifying and prolonging cutaneous analgesia in rats. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67 (6): 93-97.
4. Farghaly H.S., Abd-Elattief R.B., Mofthah M.Z. et al. The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model pain physician. *Pain Physician.* 2014; 17: 187-195.
5. Gudín J.A., Mogali S., Jones J.D. et al. Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgrad Med.* 2013; 125 (4): 115-130.
6. Uzumcugil F., Canbay O., Celebi N. et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 675-680.
7. Feld J., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2007; 19: 30-36.
8. Feld J.M., Hoffman W.E., Stechert M.M. et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *Clin. Anesth.* 2006; 18: 24-28.
9. Katsnel'son B.A., Kazmer Yu.I., Varaksin A.N. et al. By the methodology for assessing the toxicity of the combined type, based on eco-epidemiological study data. *Toksikologicheskiy vestnik.* 2011; 3: 2-6.
10. Kazmer Yu.I., Katsnel'son B.A., Varaksin A.N. Methods of determining the types of combined toxicity on the basis of epidemiological data. *Informatika i sistemy upravleniya.* 2010; 2 (24): 131-134.
11. Tallarida R.J. Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain.* 1992; 49: 93-97.
12. Porecca F., Jiang Q., Tallarida R. Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] enkephalin: a synergistic interaction. *Eur. J. Pharmacology.* 1990; 179: 463-468.
13. Luszczycki J.J., Andres M.M., Czuczwar P. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis. *Epilepsia.* 2006; 47: 10-20.
14. Karпова M.N., Abrosimov I.Yu., Kryzhanovskiy G.N. The effectiveness of the combined use of several blockers potential dependent and receptor-activated Ca-channels with a variety of anti-epileptic drugs. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny.* 1997; 124 (7): 46-49.
15. Mironov A.N. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. М.: Гриф и К. 2012.
16. "On Approval of Rules laboratory practice" Order № 708n Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Russian Ministry of Public Health) of 23 August 2010 Moscow. Available at <http://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>

N.G. Vengerovich¹, M.A. Yudin¹, A.S. Nikiforov¹, G.S. Sagalov², M.S. Vakhviyainen³, A.A. Kuzmin¹

EFFECTIVENESS PROGNOSTICATION OF A COMBINED ANALGESIC FORMULATION DEPENDING ON QUANTITATIVE COMPOSITION OF ITS COMPONENTS

¹State Research and Test Institute of Military Medicine, RF Ministry of Defense 195043, Saint Petersburg, Russian Federation

²S.M. Kirov Medical Military Academy, RF Ministry of Defense, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

³Innovative pharmaceutical company "Silver Pharm" Ltd., 195279, Saint Petersburg, Russian Federation

In experiments on rats, analgesic activity of fentanyl opioid receptor agonist and central $\alpha 2$ -adrenomimetic dexmedetomidine as well as the character of their interaction at a combined administration were studied. Mean-effective anesthetic doses of the drugs in heat radiant tail flick test were 54.5 and 22.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ correspondingly. Using izobolographic analysis, it was shown that for a combination with equal parts or with a greater part of fentanyl, the type of drug interaction can be characterized as potentiation. A model of prognostication of probability values of the analgesic effect development in relation to doses of combination components was elaborated and experimentally tested.

Keywords: analgesia, fentanyl, dexmedetomidine, izobolographic analysis, logistic regression.

Переработанный материал поступил в редакцию 16.06.2016 г.

УДК 615.272

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ И ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ КРЫС

А.В. Швецов¹, Е.Г. Батоцыренова¹,
Н.А. Дюжикова², В.А. Кашиуро¹,
Н.В. Лапина¹, В.Б. Долго-Сабуров¹,
М.Б. Иванов¹

¹ФГБУН «Институт токсикологии»
Федерального медико-биологического
агентства России, 192019,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» Российской академии
наук, 199034, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Проведено биохимическое исследование активности ферментов антиоксидантной защиты крыс в разные сроки после введения тиопентала натрия и дельта-сон индуцирующего пептида. Показано, что тиопенталовая кома сопровождалась снижением уровня супероксиддисмутазы (6 и 24 часа после воздействия) и повышением уровня каспазы-3 (через 6 часов после воздействия) в плазме крови крыс. Фармакологическая коррекция с помощью ДСИП вызывала снижение уровня супероксиддисмутазы (6 и 24 часа после воздействия), глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (через 6 часов).

Ключевые слова: тиопентал натрия, тиопенталовая кома, антиоксидантная защита, дельта-сон индуцирующий пептид.

Введение. Тиопентал натрия широко используется для неингаляционной анестезии средней длительности действия, основными достоинствами которой являются быстрота и легкость развития наркотического сна без стадии возбуждения. Вместе с тем, в отличие от препаратов для ингаляционного наркоза, метаболизм неингаляционных наркотических веществ в печени и последующая элиминация продуктов их распада через почки происходит гораздо медленнее, что повышает риск значительного угнетения жизненно важных функций с развитием патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем [1, 2]. На клеточном уровне, это проявляется в увеличении концентрации высокореакционных сигнальных молекул, в частности активных форм кислорода (АФК), избыточное появление которых в норме инактивируется системой антиоксидантной защиты (АОС)

[3, 4]. Избыток АФК опасен для существования клеточных популяций и их функционального статуса, так как может индуцировать митохондриальный сигнальный путь апоптоза [5].

С позиций цитопротекторной терапии токсических поражений нервной системы перспективным для изучения классом соединений представляются пептидные биорегуляторы, среди которых выраженный нейропротекторный и адаптогенный эффект был показан для дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) [6, 7].

Целью работы явилось исследование комбинированного воздействия дельта-сон индуцирующего пептида и тиопентала натрия на антиоксидантную систему крыс.

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г из

Швецов Артур Вячеславович (Shvetsov Artur Vyacheslavovich), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: shvetsov83@mail.ru

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна (Batotsyrenova Ekaterina Gennadievna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Дюжикова Наталия Алековна (Dyuzhikova Natalia Alekovna), доктор биологических наук, заведующий лабораторией генетики ВНД ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, e-mail: dyuzhikova@mail.ru

Кашиуро Вадим Анатольевич (Kashuro Vadim Anatolievich), доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: kashuro@yandex.ru

Лапина Наталия Вадимовна (Lapina Nataliya Vadimovna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: lapina2005@inbox.ru

Долго-Сабуров Валерий Борисович (Dolgo-Saburov Valeriy Borisovich), доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург.

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru

питомника РАМН «Рапполово». Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Содержание и использование животных в эксперименте проводилось согласно нормам GLP. В контрольной и каждой экспериментальной группах было обследовано по 10 животных. Введение тиопентала натрия производили внутривенно в дозе LD₅₀ (85 мг/кг). ДСИП вводился интраназально в дозе 150 мкг/кг за 5 мин до введения тиопентала натрия.

Эвтаназию экспериментальных животных проводили через 6 и 24 часа. Кровь собирали в гепаринизированные пробирки. Для разделения плазмы и эритроцитов полученную кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин и температуре +4°C. После отделения плазмы эритроцитарную взвесь трехкратно отмывали холодным физиологическим раствором. Гемолиз эритроцитов осуществляли добавлением к эритроцитарной взвеси 5 мМ ТРИС-НСl буфер с рН 7,6 в соотношении 1:9. Гемолизирующая кровь выдерживалась в течение 30 мин при +4°C. Полученный гемолизат использовали для определения биохимических показателей антиоксидантной системы: активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) с помощью наборов фирмы «Randox» (Великобритания).

В плазме крови экспериментальных животных определяли концентрацию каспазы-3 (наборы для определения каспазы-3 eBioscience, Austria) с помощью иммуноферментного анализа на приборе Immunochem 2000.

Для статистической обработки результатов использовали программное обеспечение R studio.

Для представления данных использовали среднее значение и ошибку среднего ($m \pm sem$). Проверка отклонения распределения выборок от нормального осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий между исследуемыми характеристиками экспериментальных групп использовался U-критерий Манна-Уитни с уровнем значимости равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Экспериментальное исследование состояния АОС после введения изучаемых препаратов показало достоверные изменения активности всех исследуемых ферментов в гемолизате эритроцитов. Характер их изменений, однако, отличался. Так, супероксиддисмутаза спустя 6 часов после воздействия тиопентала натрия характеризовалась резким снижением активности, которое через 24 часа сменилось достоверной тенденцией к восстановлению (табл. 1). Введение дельта-сон индуцирующего пептида также приводило к достоверному снижению активности супероксиддисмутазы через 6 часов, которое, однако, носило гораздо менее выраженный характер. Через 24 часа, в отличие от животных, которым вводили только тиопентал, не было отмечено тенденции к восстановлению исходной активности фермента.

Активность глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, напротив, не отличалась от контрольных значений через 6 и 24 часов после введения тиопентала, в то время как коррекция ДСИП вызывала достоверное снижение активности обоих ферментов через 6 часов после воздействия. Через 24 часа активность Г-6-ФДГ вернулась к значениям контрольной группы, в то время как активность глутатионпероксидазы

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей в плазме крови в разные временные интервалы после наступления экспериментальной комы

Показатель	6 часов		24 часа		контроль
	Тиопентал	Тиопентал +ДСИП	Тиопентал	Тиопентал +ДСИП	
Супероксид-дисмутаза, Е/гНв	145,0±18,1*	1197,7±413,0*#	528,5±78,4*	1008,9±296,0*	2268,8±467,1
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, Е/гНв	2,9±0,6	2,3±0,3*	2,9±0,1	3,0±0,2	3,5±0,2
Глутатионпероксидаза, Е/гНв	28,2±0,9	25,6±0,9*#	33,4±1,9	36,4±0,9*#	29,4±0,9
Каспаза 3, нг/мл	1,05±0,13*	0,95±0,1	0,86±0,05	0,83±0,04	0,81±0,03

Примечание: *-достоверное отличие от контрольной группы
#-достоверное отличие от группы крыс, получавших тиопентал натрия.

была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Изучение апоптотической активности показало, что развитие тиопенталовой комы сопровождалось достоверным увеличением концентрации каспазы-3 через 6 часов после интоксикации, однако, после 24 часа, значения возвращаются к норме. При введении ДСИП достоверных изменений экспрессии каспазы-3 в исследуемых временных точках зарегистрировано не было.

Известно, что образование активных форм кислорода является неотъемлемой частью нормального метаболизма живой клетки. Благодаря высокой реакционной способности, обусловленной химической структурой, АФК в норме играют регулируемую роль во внутриклеточных сигнальных путях. Однако, из-за способности реагировать с практически всеми органическими молекулами, в том числе и нуклеиновыми кислотами, при избыточном синтезе АФК инициируется масштабный оксидативный стресс, что в свою очередь приводит к структурно-функциональным клеточным нарушениям и последующей гибели клеток [8].

Регуляция метаболизма АФК осуществляется с помощью многокомпонентной антиоксидантной системы, от функционального состояния которой во многом зависит устойчивость организма к различным воздействиям, провоцирующим оксидативный стресс [9].

Настоящее исследование некоторых показателей антиоксидантного статуса крыс в состоянии экспериментальной комы после введения тиопентала натрия и дельта-сон индуцирующего пептида включало изучение динамики компонентов ферментативного звена антиоксидантной защиты в крови – супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, а также компонента митохондриального сигнального пути апоптоза – каспазы-3.

Было показано, что разные компоненты антиоксидантной защиты обладают неодинаковой реактивностью в ответ на воздействие тиопентала натрия. Так, было отмечено более чем 10-кратное снижение активности СОД по сравнению с контрольной группой через 6 часов после введения токсиканта. В то же время активность глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы практически не менялась. Через 24 часа была отмечена выраженная тенденция к восстановлению активности СОД, а активность глутатионпероксидазы и Г-6-ФД значимых изменений не претерпевала.

Воздействие ДСИП на фоне интоксикации тиопенталом приводило к менее выраженному снижению активности СОД, что может указывать на цитопротекторное действие нейропептида. Однако, подобное свойство ДСИП нивелирова-

лось последующим отсутствием тенденции к восстановлению активности фермента спустя 24 часа после введения тиопентала, что, возможно, объясняется однократным введением пептида.

На этом фоне статистически достоверное снижение активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы через 6 часов после начала эксперимента при фармакологической коррекции ДСИП выглядит парадоксальным. Тем не менее, через 24 часа активность Г-6-ФД восстанавливалась до контрольных значений, а глутатионпероксидазы была достоверно выше на 23,8% по сравнению с контролем.

Нарушение баланса между продукцией и утилизацией свободных радикалов и последующий оксидативный стресс может являться причиной активации апоптотического процесса. Проведенное исследование потенциальной активации апоптотического процесса как следствия оксидативного стресса, позволило установить, что через 6 часов после интоксикации тиопенталом натрия наблюдалось повышение концентрации каспазы-3 в плазме крови, имеющее достоверный характер, которая через 24 часа возвратилась к уровню контрольной группы. При введении ДСИП достоверного изменения уровня продукции каспазы-3 отмечено не было.

Таким образом, к положительным эффектам коррекции последствий введения анестетика с помощью ДСИП можно отнести менее выраженное снижение активности супероксиддисмутазы, а также отсутствие изменений в экспрессии каспазы-3, что указывает на течение апоптотического процесса в рамках нормы. Однако, достоверное уменьшение активности ферментов глутатионредуктазной /глутатионпероксидазной системы после 6 часов, а также отсутствие тенденции к восстановлению концентрации СОД в течение 24 часов после воздействия нейротоксикантом скорее свидетельствуют о негативном эффекте комбинированного воздействия анестетика и пептида.

Ранее была высказана гипотеза о возможном регулирующем воздействии ДСИП на активные участки ГАМК_A-рецепторов [10]. По мнению авторов, ДСИП, наряду с другими регуляторными нейропептидами, может выполнять роль вспомогательного звена химической регуляции с последующим усилением, среди прочего, тормозящего влияния барбитуратов. Исходя из этого предположения, в случае отравления тиопенталом натрия, ДСИП мог усилить ГАМК-опосредованное синаптическое торможение и пролонгировать токсическое действие тиопентала, что выразилось в более глубоком повреждающем воздействии глутатионредуктазной /глутатионпероксидазной системы оксидантной защиты в первые 6 часов после воздействия токсиканта. Известно,

что оценка уровня экспрессии генов и генетических полиморфизмов, кодирующих ГАМК-рецепторы, позволяют прогнозировать глубину интоксикации, поэтому изучение генетических особенностей организма позволит осуществить прогноз реакции на воздействие ксенобиотика [11].

Заключение. Таким образом, несмотря на внушительный накопленный массив данных, который свидетельствует о ряде положительных

эффектов дельта-сон индуцирующего пептида, в том числе стресслимитирующих, настоящая работа показывает неоднозначную реакцию антиоксидантной системы крыс в состоянии тиопенталовой комы на воздействие данного пептида. Полученные результаты исследования в целом согласуются с данными о возможности использования некоторых показателей системы антиоксидантной защиты для оценки тяжести интоксикации ксенобиотиками [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башарин В. А. Проблемы моделирования коматозных состояний в эксперименте. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008; 3:156.
2. Башарин В. А., Гребенюк А. Н., Бонитенко Е. Ю., Иванов М. Б., Макарова Н. В. Экспериментальная модель барбитуратной комы. Токсикологический вестник. 2010; 4: 21-25.
3. Кашуро В. А., Долго-Сабуров В. Б., Дагаев С. Г., Батоцыренова Е. Г., Кубарская Л. Г., Аксенов В. В. Изучение роли антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в патогенезе тиопенталовой комы. Химическая и биологическая безопасность. 2012; S: 3-7.
4. Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Минаева Л. В., Швецов А., Степанов С. В., Лапина Н. В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2014; 16(5-4): 1376-1379.
5. Швецов А. В., Дюжикова Н. А., Савенко Ю. Н., Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз -3,9 в мозге крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160(8): 178-181.
6. Головки А. И., Баринов В. А., Башарин В. А., Бонитенко Е. Ю., Иванов М. Б., Головки С. И., Лапина Н. В. Механизмы фармакологической активности антидепрессивных средств. Medline. 2012;13(1): 157-184.
7. Башарин В. А., Иванов М. Б., Бонитенко Е. Ю. Подходы к коррекции нарушений гомеостаза при токсических комах в эксперименте. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008; 3: 190.
8. Кашуро В. А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.2003.
9. Кашуро В. А., Глушков С. И., Куценко С. А., Карпищенко А. И., Новикова Т. М., Аксенов В. В. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном. Токсикологический вестник. 2003; 4: 25-30.
10. Иванов М. Б., Башарин В. А., Бонитенко Е. Ю., Войтенков Б. О., Сидоров С. П., Иванов И. М. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на ГАМКА - рецепторные структуры в эксперименте. Medline. 2005; 6(1): 662-672.
11. Осецкина Н. С., Назаров Г. В., Бонитенко Е. Ю., Иванов М. Б., Кашуро В. А., Лапина Н. В. и др. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс. Токсикологический вестник. 2014; 6: 22-27.
12. Кашуро В. А., Карпищенко А. И., Куценко С. А., Глушков С. И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; 10: 43.

REFERENCES:

1. Basharin V.A. Understanding of coma modeling in an experiment. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2008; 3:156.
2. Basharin V.A., Grebenjuk A.N., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Makarova N.V. Experimental model of barbiturate coma. Toksikologicheskij vestnik. 2010; 4: 21-25.
3. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Dagaev S.G., Batotsyrenova E.G., Kubarskaja L.G., Aksenov V.V. Role of antioxidant system and lipid peroxide oxidizing in thiopental - induced coma pathogenesis. Himicheskaja i biologicheskaja bezopasnost'. 2012; S: 3-7.
4. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Minaeva L.V., Shvetsov A., Stepanov S.V., Lapina N.V. et al. Signal function of oxygen active forms in sodium thiopental intoxication. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki. 2014; 16(5-4): 1376-1379.
5. Shvetsov A.V., Duzhikova N.A., Savenko Ju.N., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. Effects of experimental coma on the expression of bcl-2 protein and caspases 3 and 9 in rat brain. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2015;160(8): 178-181.
6. Golovko A.I., Barinov V.A., Basharin V.A., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Golovko S.I. et al. Pharmacological activity of the amethystic agents. Medline. 2012;13(1): 157-184.
7. Basharin V.A., Ivanov M.B., Bonitenko E.Ju. Approaches to correction of homeostasis impairments in experimental toxic coma states. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2008; 3: 190.
8. Kashuro V.A. Glutathione system and lipid peroxide oxidizing in acute severe intoxication caused by cyclophosphan. Dr. med. sci.diss. Saint-Petersburg; 2003.
9. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpischenko A.I., Novikova T.M., Aksenov V.V. et al. The state of glutathione system in the rat liver under severe cyclophosphan intoxication. Toksikologicheskij vestnik. 2003; 4: 25-30.
10. Ivanov M.B., Basharin V.A., Bonitenko E.Ju., Vojtenkov B.O., Sidorov S.P., Ivanov I.M. The influence of delta sleep-inducing peptide to GABAA - structures in experiment. Medline. 2005; 6(1): 662-672.
11. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Kashuro V.A., Lapina N.V. The expression and polymorphism influence of genes encoding the GABA receptors on severity of the ethanol depressing action in rats. Toksikologicheskij vestnik. 2014; 6: 22-27.
12. Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Kutsenko S.A., Glushkov S.I. Evaluating of using glutathione system parameters in diagnostics of complications after cyclophosphan treatment. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2002; 10: 43.

A.V. Shvetsov¹, E.G. Batotsyrenova¹, N.A. Dyuzhikova², V.A. Kashuro¹, N.V. Lapina¹, V.B. Dolgo-Saburov¹, M.B. Ivanov¹

STUDY OF THE COMBINED INFLUENCE OF SODIUM THIOPENTAL AND DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE ON THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN RATS

¹Institute of toxicology, Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation
²I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation

A biochemical investigation was performed into activity of rat antioxidant defense enzymes at different time interval after administration of sodium thiopental and delta-sleep-inducing peptide (DSIP). It was shown that thiopental coma was accompanied by a decreased level of superoxide dismutase (6 and 24 h after exposure) and increased level of caspase-3 (6 h after exposure) in the rat blood plasma. A pharmacological correction with DSIP induced a decrease of the level of superoxide dismutase (6 and 24 h after exposure), glutathione peroxidase and glucose 6-phosphate dehydrogenase (after 6h).

Keyword: sodium thiopental, thiopental coma, antioxidant defense, delta sleep-inducing peptide.

Материал поступил в редакцию 30.09.2016 г.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 574.64

ДЕЙСТВИЕ ШУНГИТА НА РАКООБРАЗНЫХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТОКСИЧНОСТЬ БИХРОМАТА КАЛИЯ

Г.А. Даллакян,
Е.Ф. Исакова,
Д.М. Гершкович

ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
им. М.В. Ломоносова»,
119991, г. Москва, Российская
Федерация

Показано, что при непосредственном контакте с шунгитом (10,00 и 100,00 г/л), а также в присутствии изолированного в диализном мешке шунгита (100,00 г/л), снижается выживаемость и плодовитость дафний по сравнению с контролем за 10 суток наблюдений. Действие шунгита, в частности, связано с механическим повреждением фильтрационного аппарата дафний. Концентрации 0,01 и 0,10 г/л на выживаемость и плодовитость рачков не влияли. В концентрации 0,01 мг/л шунгит снижал токсическое действие бихромата калия в концентрациях 0,005-0,02 г/л как на цериодафний, так и на дафний.

Ключевые слова: Шунгит, *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia affinis*, бихромат калия, выживаемость, плодовитость.

Введение. На сегодняшний день шунгит широко применяется в народной медицине, однако работ, посвященных исследованию его воздействия на биологические объекты, достаточно мало. В настоящее время известен химический состав этого соединения. При этом, в зависимости от места происхождения шунгита, соотношения соединений в его составе меняется. К примеру, химический состав шунгита Зажогинского месторождения по массе (%) содержит: С - 30,0; SiO₂ - 57,0; TiO₂ - 0,2; Al₂O₃ - 4,0; FeO - 0,6; Fe₂O₃ - 1,49; MgO - 1,2; MnO - 0,15; CaO - 0,3; Na₂O - 0,2; K₂O - 1,5; S - 0,2; H₂O - 1,7; с содержанием фуллереноподобных структур от 0,0001 до 0,01 (масс. %) [1]. Фуллерен впервые в шунгите обнаружили в 1992 г. [2]. Шунгит используют в водообработке для очистки сточных вод от неорганических и органических веществ [3]. Шунгит обладает бактерицидным, каталитическим, сорбцион-

ным, электропроводным и восстановительным свойствами. Показано, что инактивация токсикантов шунгитовой крошкой, при больших концентрациях в воде, происходит согласно механизму физической адсорбции; при концентрациях ниже 0,01 г/л – каталитическому механизму [4]. Биологическую активность шунгита в основном связывают с наличием фуллеренов. Положительные биологические эффекты, которые вызывают малые концентрации фуллерена (10⁻⁹–10⁻⁷ моль/л), связаны с тем, что молекула фуллерена при контакте с водой создает вокруг себя стабильные структуры из упорядоченных гидратных оболочек, которые окружают молекулу C₆₀ [5]. В работе показано что шунгит защищает дафний от токсического действия фенола и меди в течение 96 часов, если растворы этих веществ пропускают через шунгитовые фильтры [6].

Даллакян Генарис Арменакович (Dallakyan Genaris Armenakovich), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры гидробиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, genaris@bk.ru
Исакова Евгения Филипповна (Isakova Evgenia Filippovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры гидробиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, evgenia_isakova@mail.ru
Гершкович Дарья Михайловна (Gershkovich Darya Michailovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры гидробиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, papirus451@yandex.ru

Одновременно есть работы, описывающие токсическое действие фуллеренов на дафний и рыб. Фуллерены, проникая в клетки, ускоряют перекисное окисление липидов у рыб в различных органах. Дафнии погибают в течение суток при концентрациях 0,0005 г/л фуллерена [7].

В настоящее время научные исследования указывают, что токсичность, нейтральность или положительное действие фуллеренов на биологические объекты зависят от способов получения и чистоты этого соединения. Кроме того, из-за высокой реакционной способности фуллеренов, они могут образовать комплексы с другими соединениями, растворенными в воде. Образующиеся комплексы могут быть токсичными для биологических объектов. [5]

Трудно сопоставлять литературные данные, поскольку источники получения фуллерена у большинства авторов различаются. Несомненно, что фуллерен биологически очень активен, и его активность зависит от многих физико-химических факторов. Противоречия, которые содержит ряд научных исследований, на самом деле дополняют друг друга. Дальнейшие исследования взаимодействий в системах «вода-шунгит-биообъекты» необходимы для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе описанных эффектов.

Цель работы – исследование влияния шунгита на ракообразных *Daphnia magna* и *Ceriodaphnia affinis* в зависимости от дозы и формы его внесения в среду и определение влияния шунгита на токсичность бихромата калия, как референтного токсиканта.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследований использовали синхронные лабораторные культуры *Daphnia magna* Straus и *Ceriodaphnia affinis* Lilljeborg. Исследования проводили согласно рекомендациям стандартных методических указаний [8,9,10]. Ракообразных содержали в климатостате при температуре 22-23°C с 12 часовым циклом освещения. Кормление культуры и опытных выборок производили зелеными водорослями *Chlorella vulgaris* Beijer, внося по 1,5 мл концентрированной культуры (плотность культуры не менее $(3,0-3,5) \cdot 10^7$ кл./см³) на 1 литр среды. Для проведения экспериментов и содержания культуры использовали подготовленную водопроводную (биологизированную) воду. В опытах использовали шунгит Зажогинского месторождения от компании Арго и диализные мешки с размером пор 0,45 нм.

При работе с цериодафниями (а также с дафниями в острых испытаниях) необходимые навески шунгита взвешивали и заливали лабораторной водой из расчета 0,01 г/л, 0,10 г/л, 1,00 г/л,

10,00 г/л и 100,00 г/л. Растворы настаивали в течение 2-х суток, затем использовали в экспериментах. В стаканы объемом 100 мл наливали по 50 мл соответствующих растворов в пятикратной повторности и помещали по 4 цериодафнии в возрасте более 24 часа. Все опыты сопровождалось контрольными испытаниями. В хронических опытах длительностью 20 суток у цериодафний учитывали показатели выживаемости и плодовитости. Смену растворов в опытах проводили 2 раза в неделю.

Эксперименты по совместному влиянию шунгита и бихромата калия проводили с концентрациями шунгита 0,01 и 0,10 г/л и серией концентраций бихромата калия от 0,0005 до 0,004 г/л на двух тест-объектах: *D. magna* и *C. affinis*. Продолжительность опытов составила 24-72 часа.

При работе с дафниями в хронических испытаниях молодь (предварительно накормленную) помещали в исследуемые растворы. Каждая линия была исследована в 4 повторностях, на каждую повторность помещали по 5 рачков. На одну особь в хронических опытах приходилось 50 мл среды. В хроническом эксперименте наблюдали изменения линейных размеров, плодовитости и выживаемости рачков. В экспериментах исследовали эффекты воздействия постоянного присутствия шунгита (100,00 г/л) в среде с дафниями, в том числе при воздействии референтного токсиканта бихромата калия в концентрациях 0,0003 и 0,0004 г/л.

Статистическую обработку полученных данных производили в программе Microsoft Office Excel 2010. В качестве критерия достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента (доверительная вероятность $p=0,95$).

Результаты и обсуждение.

Результаты исследований с цериодафниями

Испытания действия шунгита в концентрациях 10,00 и 100,00 г/л на цериодафний выявили острую токсичность этого соединения для рачков, приводившую к гибели всех рачков на 3 и 4 сутки.

В дальнейшем были проведены хронические опыты при содержании шунгита в среде 0,01 г/л, 0,10 г/л и 1,00 г/л (табл.1).

Как видно, шунгит в концентрации 1,00 г/л значительно снижал выживаемость и плодовитость цериодафний.

Испытания с шунгитом в концентрации 0,01 г/л были продолжены для оценки его влияния на продолжительность жизни и плодовитость цериодафний по сравнению с контролем. Результаты хронического опыта на *Ceriodaphnia affinis* представлены в таблице 2 и на рисунке 1. При воздействии шунгита в концентрации 0,01 г/л средняя продолжительность жизни цериодаф-

Таблица 1

Влияние шунгита на жизненные показатели цериодафний за 20 суток

Показатели		Концентрация шунгита (г/л)			
		Контроль	0,01	0,10	1,00
Выживаемость, %		100,00	100,00	90,00	15,00
Плодовитость:	M±m (особей на самку)	30,28±3,53	28,70±0,65	30,28±3,11	12,46±5,01
	% от контроля	100%	92%	100%	41,5%*
	td		1,21		5,37

Примечание: * отличие от контроля статистически достоверно ($P < 0,5$)

Таблица 2

Выживаемость и плодовитость *Ceriodaphnia affinis* при воздействии 0,01 г/л шунгита

Показатель	Контроль	0,01 г/л шунгита
Средняя продолжительность жизни, сутки	38,90±2,90	36,10±2,50 92,90%
Суммарная плодовитость, особей на самку	71,60±4,90	55,70±2,70 77,80%*

Примечание: * – достоверные отличия (t-критерий Стьюдента)

ний снижена на 7%, плодовитость по сравнению с контролем достоверно снижена на 22%.

Для дальнейших исследований по совместному действию бихромата калия и шунгита были отобраны концентрации шунгита 0,01 и 0,10 г/л, не вызывавшие достоверных отклонений величин основных жизненных показателей. Серии острых опытов были проведены на дафниях и цериодафниях.

Результаты свидетельствуют, что растворы, содержащие 0,10 г/л шунгита, слабо влияют на токсичность бихромата калия для обоих видов рачков (табл. 3). В ходе экспериментов с концентрацией шунгита 0,01 г/л выявляются его защитные свойства: ЛК₅₀ для цериодафний в 2-3 раза превышали значения этого показателя

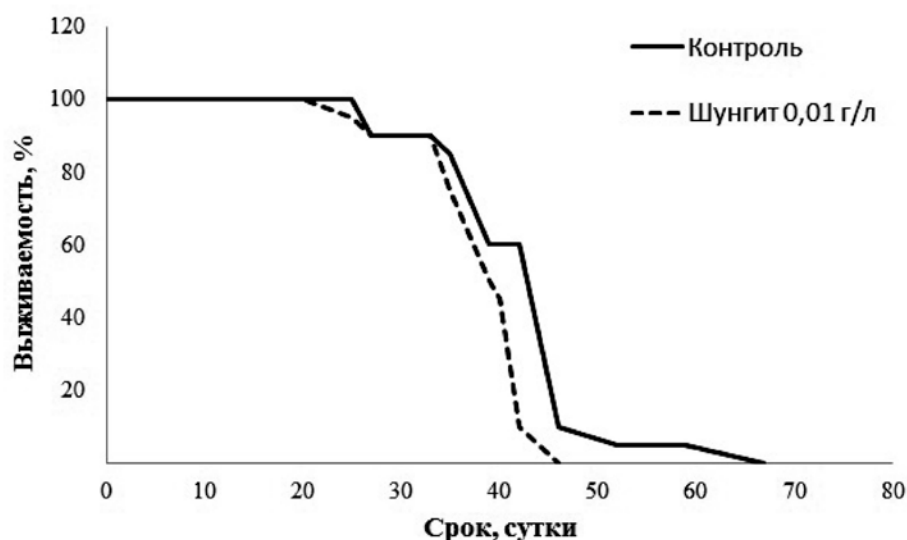


Рис. 1. Выживаемость *Ceriodaphnia affinis* при воздействии 0,01 г/л шунгита

для серии без шунгита. Для дафний так же установлено различие, но эффект менее выражен.

Результаты исследований с дафниями.

В первой серии опытов с дафниями (начало 10.04.2015 г.) исследовали воздействие шун-

Таблица 3

Полулетальные концентрации бихромата калия (мг/л) для *Ceriodaphnia affinis* и *Daphnia magna* в присутствии шунгита

ЛК ₅₀		Варианты воздействий		
		Бихромат калия (мг/л)	Бихромат калия + Шунгит (0,01 г/л)	Бихромат калия + Шунгит (0,10 г/л)
<i>Ceriodaphnia affinis</i>	24 ч	2,78	4,00	3,08
	48 ч	1,33	2,38	1,35
	72 ч	0,93	1,33	0,91
<i>Daphnia magna</i>	24 ч	0,74	1,24	0,71
	72 ч	0,68	1,20	-

Таблица 4

Влияние шунгита на выживаемость и плодовитость *Daphnia magna* при воздействии бихромата калия

Показатели		Воздействие			
		Контроль	Шунгит, 100,00 г/л	Бихромат калия, 0,0003 г/л	Шунгит (100,00 г/л) + Бихромат калия (0,0003 г/л)
Выживаемость, %	на 5 сутки	100,00	30,00	100,00	10,00
	на 11 сутки	100,00	5,00	70,00	0,00
	на 12 сутки	100,00	0,00	25,00	0,00
Плодовитость за 1 помет, % от контроля		100,00	14,70	51,50	0,00

гита (100,00 г/л) при постоянном присутствии в среде, в том числе при воздействии 0,0003 г/л бихромата калия). В этой серии опытов замену среды не производили.

Опыт был завершен на 12 сутки после получения 1 помета в контроле в связи с полной гибелью ракообразных (табл. 4).

В течение первой серии опытов наблюдали гибель ракообразных (начиная с 5 суток) в присутствии шунгита. Вероятно, это происходило вследствие механического воздействия на дафний минеральных частиц шунгита, при их попадании в фильтрационный аппарат и кишеч-

ник дафний. Совокупное воздействие шунгита и бихромата калия вызывало более выраженное снижение жизненных показателей, чем их раздельное воздействие.

Во второй серии опытов (начало 25.11.2015 г.) исследовали постоянное воздействие шунгита (100,00 г/л), в том числе, и в комбинации с бихроматом калия в концентрации 0,0004 г/л. Для исключения механического воздействия частиц шунгит помещали внутрь диализных мешков. Замену среды производили через день.

В этой серии воздействие шунгита и бихромата калия оказывало статистически достоверное

Таблица 5

Влияние шунгита, изолированного в диализном мешке (100 г/л), на выживаемость и плодовитость *Daphnia magna* при воздействии бихромата калия (0,0004 г/л)

Показатели		Воздействие				
		Контроль	Шунгит (в диализном мешке)	Бихромат калия, (в растворе)	Шунгит (в диализном мешке) и бихромат калия (в растворе)	Шунгит и бихромат калия (все в диализном мешке)
Выживаемость, %	на 9 сут.	100,00	90,00	45,00	20,00	55,00
	на 12 сут.	100,00	0,00	35,00	0,00	5,00
	на 20 сут.	100,00	0,00	5,00	0,00	0,00
Плодовитость за 3 помета, % от контроля		100,00	0,00	0,00	0,00	32,60

влияние на выживаемость, плодовитость и размеры тела ракообразных (табл. 5).

Совместное воздействие шунгита и бихромата калия вызывало более выраженный эффект, чем их раздельное воздействие.

Для оценки влияния присутствия диализного мешка был проведен опыт длительностью 27 суток, в котором присутствие диализного мешка не оказало статистически достоверного влияния на рост (линейные размеры) и выживаемость ракообразных.

Представленные результаты испытаний показали, что при непосредственном контакте с шунгитом, а также в присутствии изолированного в диффузионном мешке шунгита (100 г/л) выживаемость и плодовитость дафний достоверно снижается. С целью предотвращения воздействия на фильтрационный аппарат ракообразных в дальнейшем исследовали воздействие воды, постоянно на шунгите. Хронические опыты на цериодафниях позволили установить концентрации шунгита, при которых не снижалась выживаемость и плодовитость рачков (0,01 и 0,10 г/л). Совместное действие шунгита и бихромата калия в сериях опытов на ракообразных выявило, что шунгит только в минимальной из исследованных концентраций 0,01 г/л снижал эффект бихромата калия как на цериодафний, так и на дафний.

В ранее опубликованных результатах, полученных на микроводорослях, было установлено, что шунгит в концентрациях 100,00 г/л инактивировал токсическое действие бихромата калия во время роста популяции водорослей, и стимулировал рост водорослей [11]. Таким образом,

одни и те же концентрации шунгита могут стимулировать рост одних организмов и подавлять развитие других.

Токсическое действие шунгита, возможно, связано с тем, что при высоких концентрациях ионов переменной валентности и фуллеренов, эти соединения проникают в клетки ракообразных и инициируют перекисное окисление липидов клеточных мембран, приводящие к их гибели [7]. Острая токсичность при концентрации шунгита 100,00 г/л. в основном связана с механическим повреждением фильтрационного аппарата дафний, засорением его взвесью, что видно при микроскопировании.

Одним из возможных механизмов защиты ракообразных от токсического действия бихромата калия в присутствии шунгита (концентрации от 0,01 до 0,10 г/л) является переход шестивалентного хрома в менее токсичный трехвалентный: $K_2Cr_2 + ^{60}O_7 + Sh \rightarrow Cr_2 + ^{3}Sh$, где Sh – активные соединения, входящие в состав шунгита (ионы переменной валентности, фуллерены и др. соединения), восстанавливающие бихромат калия и снижающие его токсичность. Кроме того, могло иметь место связывание молекул или ионов бихромата компонентами шунгита. При высоких концентрациях (0,10 – 100,00 г/л) подавляющее действие шунгита на ракообразных превосходит эффект защиты от воздействия бихромата калия.

Заключение. Результаты представленного исследования свидетельствуют о том, что шунгит способен оказывать угнетающий и губительный эффект на ракообразных как за счет механиче-

ского действия, так и за счет токсичности экстрагируемых из него компонентов. Вместе с тем, в малых концентрациях он может снижать токсичность такого токсиканта, как бихромат калия, путем связывания ионов или их преобразования.

Более подробное исследование влияния шунгита представляет интерес в аспекте

очистки воды для питьевых, рыбохозяйственных и других хозяйственных целей. Однако, длительное использование шунгита в оздоровительных целях при различных недугах человека требует более тщательных исследований, так как может оказать отрицательное воздействие на различные органы в отдаленный период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ignatov I., Mosin O.V. The structure and composition of carbonaceous fullerene containing mineral shungite and microporous crystalline aluminosilicate mineral zeolite // Nanotechnology Research and Practice. 20Vol.№ 1. PP. 30–42.
 2. Buseck P.R. Tsipursky, S.J., Hettich R. Fullerenes from the geological environment // Science. 19Vol. 2№ 50PP. 215–217.
 3. Калинин Ю. К. Экологический потенциал шунгита // Материалы Первой Всероссийской научно-практической конференции 2006 г. под редакцией д.т.н. Ю.К. Калинина «Шунгиты и безопасность жизнедеятельно-

сти человека». Петрозаводск, 2007.
 4. Skorobogatova G. A., Goncharov G. H., Ashmarova Yu. A. Ионобменные и адсорбционные свойства карельских шунгитов, контактирующих с водой // Экологическая химия. 20Т. №С. 10–15.
 5. Andrievsky, G.V. Klochkov, V.K. Derevyanchenko. L.I. Is c60 fullerene molecule toxic? // Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. 20Vol. Issue PP. 363–3
 6. Отчет о научно-исследовательской работе «Разработка научно-методических основ использования природных минеральных сорбентов (кремней) для улучшения качества питьевой воды, усиления ее биологическо-

го действия». Интернет издание. Available at: <http://alfapol.ru/uluchshenie-kachestva-pitevoy-vodi/>
 7. Oberdorster E. Toxicity of nC60 fullerenes to two aquatic species: Daphnia and largemouth bass//The 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 28-April 1, 2004, Abs. IEC 21
 8. Методические указания по установлению эколого-рыбохозяйственных нормативов (ПДК и ОБУВ) загрязняющих веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение / Под ред. О. Ф. Филенко, С. А. Соколовой. М.: ВНИРО, 19145 с.
 9. Жмур Н. С. Методика определения

токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости дафний. 2-е изд., испр. и доп. М.: АКВАРОС, 2052 с.
 10. Жмур Н. С. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости цериодафний. 2-е изд., испр. и доп. М.: АКВАРОС, 2056 с.
 11. Даллакян Г. А., Погосян С. И., Ипатова В. И., Агеева И. В. Инактивация токсического действия бихромата калия шунгитом в присутствии микроводорослей // Токсикологический вестник 5, 39-44, 2014.

REFERENCES:

1. Ignatov I., Mosin O.V. The structure and composition of carbonaceous fullerene containing mineral shungite and microporous crystalline aluminosilicate mineral zeolite//Nanotechnology Research and Practice. 20Vol.No. PP. 30–42.
 2. Buseck P.R. Tsipursky, S.J., Hettich R. Fullerenes from the geological environment // Science. 19Vol. 2No. 50PP. 215–217.
 3. Kalinin YU.K. Ecological potential of a shungity // Materials of the First All-Russian scientific and practical conference of 2006 under edition the Dr.Sci.Tech. Yu.K. Kalinin “Shungite and a safety of human activity”. Petrozavodsk,

2007 (in Russian).
 4. Skorobogatova G. A., Goncharov G. N., Ashmarova Yu. A. Ion-exchange and adsorptive properties of the Karelian shungit contacting to water // Ecological chemistry. 20T. No. PP. 10–16 (in Russian).
 5. Andrievsky, G.V. Klochkov, V.K. Derevyanchenko. L.I. Is c60 fullerene molecule toxic? // Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. 20Vol. Issue PP. 363–3
 6. Report on research work “Development of scientific and methodical bases of use of natural mineral sorbents (flints) for improvement of quality of drinking water, strengthening of its biological effect”.

Internet edition. Available at: <http://alfapol.ru/uluchshenie-kachestva-pitevoy-vodi/>
 7. Oberdorster E. Toxicity of nC60 fullerenes to two aquatic species: Daphnia and largemouth bass//The 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 28-April 1, 2004, Abs. IEC 21
 8. Methodical instructions on establishment of ecological-fishery standards (maximum concentration limit) the polluting substances for water of the water objects having fishery value / Under the editorship of O. F. Filenko, S. A. Sokolova. M.: VNIRO, 19145 pages (in Russian).
 9. Zhmur N. S. A technique of determination of toxicity of water and water

extracts from soils, rainfall of sewage, waste on mortality and change of fertility of Daphnia magna. 2nd prod., additional M.: AKVAROS, 2052 pages (in Russian).
 10. Zhmur N. S. A technique of determination of toxicity of water and water extracts from soils, rainfall of sewage, waste on mortality and change of fertility of Ceriodaphnia affinis. 2nd prod., испр. and additional M.: AKVAROS, 2056 pages (in Russian).
 11. Dalakyan G. A., Pogoyan S. I., Ipatova V. I., Ageeva of I.V. Inaktivatsy of toxic effect of bichromate of potassium shungity in the presence of microseaweed // The Toxicological bulletin. 20№5, PP. 39-44 (in Russian).

G.A. Dallakyan, E.F. Isakova, D.M. Gershkovich

SHUNGITE ACTION ON CRUSTACEANS AND ITS INFLUENCE ON POTASSIUM DICHROMATE TOXICITY

M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russian Federation

It is shown that at the direct contact with shungite (10.00 and 100.00 g/l) as well as in the presence of shungite isolated on the dialysis sac (100.00 g/l), the survival and fertility of *Daphnia magna* decrease as compared to the control during 10 days of observation. Shungite effect is inter alia linked to a mechanical failure of *Daphnia magna* filtration apparatus. Concentrations of 0.01 and 0.10 g/l did not affect crustacean survival and fertility. Shungite in the centration of 0.01 g/l lowered toxic effect of potassium in concentrations of 0.005-0.02 g/l on both *Ceriodaphnia* and *Daphnia magna*.

Keywords: *Shungite, Daphia magna, Ceriodaphnia affinis, potassium dichromate, survival, fertility.*

Материал поступил в редакцию 18.07.2016 г.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ГЕНРИХ АЛЕКСАНДРОВИЧ СОФРОНОВ

(к 80-летию со дня рождения)

28 сентября 2016 года исполнилось 80 лет со дня рождения академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Софронова Генриха Александровича.

Г.А. Софронов родился на Урале, в г. Краснотурьинске. В 1954 г. Г.А. Софронов окончил с золотой медалью среднюю школу и поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. Сокурсниками Г. А. Софронова по Военно-медицинской академии были яркие личности, которые впоследствии составили гордость российской военной медицины.

Первые научные исследования Г.А. Софронов выполнил в период учебы в академии. В 1960 г. его работа «Исследование содержания нуклеиновых кислот в клетках крови больных лейкозами» (научный руководитель профессор Е.Б. Закржевский) была удостоена первой премии на конкурсе научных работ слушателей академии.

После окончания в 1960 г. Военно-медицинской академии Г.А. Софронов 4 года служил в должности врача части в Ракетных войсках стратегического назначения. В 1964-1967 гг. обучался в адъюнктуре при кафедре военно-полевой терапии академии. Экспериментальную часть диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнял в Институте эволюционной биохимии и физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР. В Институте работал сразу в трех лабораториях: профессора М.Я. Михельсона, академика Е.М. Крепса и профессора М.П. Бресткина. Благодаря этому Генрих Александрович получил прекрасную подготовку в области токсикологии, фармакологии и нейрохимии. После защиты в 1967 г. кандидатской диссертации, посвященной механизмам действия высокотоксичных ядов, был назначен младшим научным сотрудником Научно-исследовательской лаборатории №1 Военно-медицинской академии, преобразованной в 1969 г. в Научно-исследовательский институт



военной медицины МО СССР. В институте Г.А. Софронов прошел путь от старшего научного сотрудника до ведущего специалиста нашей страны в области военной токсикологии. В 1977 г. защитил докторскую диссертацию. Темой диссертации было исследование нейрохимических механизмов физиологической активности антихолинергических психотомиметических веществ. В 1983 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности токсикология, в 1995 г. удостоен почетного звания Заслуженный деятель науки РФ. Генерал-майор медицинской службы (1989).

С 1986 по 1996 гг. Г.А. Софронов возглавлял кафедру военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии. В 1987 г. был назначен Главным токсикологом МО СССР (позднее МО РФ). После увольнения из Вооруженных Сил в 1996 г. возглавил в Военно-медицинской академии проблемную научно-исследовательскую лабораторию перфторуглеродов. одновременно был избран ученым секретарем ученого совета академии. С 2000 г. руководил отделом экологической физиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН. С 2010 по 2015 гг. являлся директором Института экспериментальной медицины. В настоящее время академик РАН Г. А. Софронов является научным руководителем ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», председателем ФГБУ «Северо-Западное отделение медицинских наук», начальником научно-исследовательской лаборатории лекарственной и экологической токсикологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

В 1993 г. Г.А. Софронов избран членом-корреспондентом РАМН, в 1997 г. – действительным членом (академиком) РАМН. В 2009 г. избран председателем Северо-Западного отделения РАМН, в 2011 г. – вице-президентом РАМН. С 2014 г. Г.А. Софронов является действитель-

ным членом (академиком) Российской академии наук, членом Президиума РАН.

Г.А. Софронов – ведущий отечественный ученый-токсиколог. Основные направления его исследований: теоретические разработки в области общей, военной и экологической токсикологии в интересах решения задач химической безопасности, выяснение молекулярных механизмов действия высокотоксичных химических веществ, изыскание средств профилактики и терапии отравлений, токсикологические проблемы химических катастроф. Им сделаны оригинальные теоретические обобщения о молекулярных механизмах психотоксического действия аминокислот гликолевой кислоты, раскрыты фундаментальные нейробиохимические механизмы развития отдаленных последствий перенесенных отравлений антихолинэргическими и антихолинэстеразными веществами. Выдвинута гипотеза о существовании критического времени блокады центральных мускариночувствительных холинорецепторов, превышение которого ведет к необратимым изменениям в холинэргической передаче в головном мозге, реализующимися нарушениями обмена ацетилхолина, дисбалансом нейромедиаторов, формированием органических повреждений ультраструктуры синапсов. С этих позиций дана оригинальная трактовка патогенеза нарушений высшей нервной деятельности у перенесших отравление животных и устойчивых неврозоподобных состояний у людей. Г.А. Софроновым установлены закономерности нарушения внутриклеточных регуляторных систем и микроциркуляции кровообращения в головном мозге при отравлениях фосфоорганическими веществами нервно-паралитического действия.

Автор более 500 научных работ, среди них 14 изобретений и 6 патентов. Более 20 лет осуществлял научное руководство и координацию научных исследований в стране по созданию медицинских средств защиты от химического оружия. В начале 80-х гг. прошлого столетия при его непосредственном участии созданы, внедрены в промышленное производство и приняты на снабжение медицинской службы ВС СССР новые медицинские средства защиты от отравляющих веществ, входивших в перечень химических вооружений зарубежных государств. За эти работы удостоен ордена Трудового Красного Знамени (1983).

С 1993 г. по согласованному решению Президиума РАН и РАМН является научным руководителем направления «Тропическая медицина» в Российско-Вьетнамском тропическом научно-исследовательском и технологическом цен-

тре (Социалистическая республика Вьетнам, г. Ханой), созданном по решению Правительств СССР и СРВ в 19887 г. Под руководством Г.А. Софронова и при его непосредственном участии проведены исследования и получены данные, касающиеся диагностики и лечения отдаленных последствий воздействия на людей диоксинсодержащих ядохимикатов (диоксиновой болезни), примененных армией США во Вьетнаме в период войны (1962-1972 гг.), эпидемиологии особо опасных тропических инфекций (чумы, птичьего гриппа), а также экологии человека в условиях тропиков. За успехи в решении этих задач удостоен ордена Дружбы Социалистической республики Вьетнам (2008 г.).

Награжден 16 отечественными медалями и медалью «За боевое содружество» Республики Куба. Почетный доктор Военно-медицинской академии, Медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова, Института детских инфекций ФМБА России, Института экспериментальной медицины.

Академиком РАМН Г. А. Софроновым подготовлена крупная и широко известная в стране научная школа токсикологов. В ее составе 26 докторов и 46 кандидата наук. Он является заместителем академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН, профессором СПбГУ, председателем диссертационного совета при Военно-медицинской академии, председателем Санкт-Петербургского научного общества токсикологов, президентом региональной общественной организации «Врачи Санкт-Петербурга», членом редколлегий и редакционных советов журналов: «Медицинский академический журнал» (главный редактор), «Вестник Российской Военно-медицинской академии», «Биосфера», «Вестник РАМН», «Общая реаниматология», «Радиационная гигиена», «Морская медицина», членом ряда научных обществ, научных советов и проблемных комиссий различных ведомств.

Свой юбилей Генрих Александрович встречает в расцвете творческих сил, полным идей и стратегических планов их реализации на благо науки и здравоохранения.

Многочисленные ученики и коллеги, редколлегия журнала, токсикологическое сообщество России поздравляют Генриха Александровича с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших успехов его многогранной деятельности.

***Правление Всероссийской общественной организации токсикологов
Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»***

СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ НОВИКОВ

(к 70 - летию со дня рождения)

9 октября 2016 года исполнилось 70 лет со дня рождения доктору медицинских наук, профессору, академику РАЕН Сергею Михайловичу Новикову.

Свою научную и педагогическую деятельность С.М.Новиков начал в 1971 г. на кафедре общей гигиены I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, куда он поступил в аспирантуру после окончания санитарно-гигиенического факультета. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию (научный руководитель академик РАМН, проф. Г.И. Румянцев), а в 1989 г. – докторскую диссертацию. В 1991 году Сергею Михайловичу присвоено звание профессора.

Одним из основных научных направлений деятельности С.М. Новикова, начиная с 70-х годов и до настоящего времени, является разработка теоретических и научно-методических основ прогнозирования токсических свойств и гигиенических регламентов новых химических веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водоемов на основе количественных соотношений «химическая структура – биологическая активность», регрессионных зависимостей между параметрами острой и подострой токсичности, кумулятивными свойствами, степенью выраженности специфического действия, физико-химическими свойствами веществ и величинами их гигиенических нормативов в объектах окружающей среды, а также ранее нормируемых структурно близких им соединений. Разработанные С.М. Новиковым расчетные методы прогнозирования в токсико-гигиенических исследованиях внесли значительный вклад в развитие отечественных подходов к ускоренному гигиеническому нормированию вредных веществ.

С 90-х годов Сергей Михайлович одним из первых среди отечественных токсикологов и гигиенистов творчески развивал международно признанную методологию оценки риска – основного инструмента оптимизации принятия управленческих решений в области охраны окружающей среды и здоровья населения, а также много сделал для внедрения оценки риска здоровью населения в практику Санитарной службы страны.



В 1998 г. С.М. Новиков возглавил лабораторию оценки риска и ущерба здоровью населения ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России (современное название), ставшую научно-методическим центром по оценке риска. Под его руководством и непосредственном участии подготовлено значительное количество информационных и методических документов по оценке риска, внедренных в практическую деятельность Роспотребнадзора, а также выполнено несколько десятков крупных проектов по оценке

риска в различных регионах России.

Монография Г.Г. Онищенко, С.М. Новикова, Ю.А. Рахманина, С.Л. Авалиани и К.А. Буштуевой /под редакцией Рахманина Ю. А. и Онищенко Г.Г. «Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (2002 г.) и Руководство Р 2.1.10.1920-04 (2004 г.) продолжают оставаться основными отечественными фундаментальными работами, соответствующими международным рекомендациям по оценке риска здоровью.

Глубокое знание отечественных и мировых тенденций развития токсикологии, профилактической медицины, экологии и смежных с ними областей, владение современными методами компьютерного моделирования в сочетании с многолетним опытом систематизации и анализа больших объемов биологической и химической информации позволили создать С.М. Новикову уникальную информационно-прогнозирующую компьютерную систему, направленную на решение комплекса задач по различным аспектам оценки риска и ущерба здоровью, в том числе при многосредовом воздействии химических веществ.

Признанный эксперт в области гигиенической регламентации и оценки риска здоровью как в нашей стране, так и за ее пределами, ведущий научный сотрудник д.м.н., профессор С.М. Новиков, академик РАЕН является председателем Проблемной комиссии «Научные основы комплексной оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье человека» Научного совета по экологии человека и гигиены окружающей среды Российской Федерации, на-

учным редактором и членом редколлегии журнала «Гигиена и санитария», одним из наиболее цитируемых отечественных гигиенистов в научных периодических изданиях.

С.М. Новиков награжден Почетными грамотами Минздрава России и РАМН, серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения», медалью «Во славу и пользу Отечеству», премией им. В.А. Рязанова Академии медико-технических наук. Присвоено звание лауреата РАЕН и лауреата Премии МЧС Российской Федерации.

Желаем Сергею Михайловичу Новикову здоровья, счастья, новых творческих успехов.

ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина» Минздрава России, Правление Всероссийской общественной организации токсикологов Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»



БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ КАЦНЕЛЬСОН (к 90-летию со дня рождения)

20 октября 2016 г. исполнилось 90 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук профессора Бориса Александровича Кацнельсона.

Трудовая биография Б.А. Кацнельсона началась в 1942 году в г. Новосибирске, где он работал мотористом лётно-испытательной станции авиазавода. После окончания в 1949 г. Челябинского медицинского института и прохождения в том же году специализации по промышленной гигиене при Центральном Институте усовершенствования врачей (Москва) он в течение 5 лет трудился по этой специальности в различных учреждениях гор. Челябинска. В 1954-1957 гг. Б.А. Кацнельсон обучался в аспирантуре при Институте гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР и защитил кандидатскую диссертацию, посвящённую вопросам гигиены труда при загрузке доменных печей и экспериментальной оценке действия на организм образующихся при этом процессе пылевых частиц. С 1959 г. по настоящее время он работает в Свердловском Институте гигиены труда и профзаболеваний, в дальнейшем реорганизованном в Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, где руководил лабораторией промышленных аэрозолей, затем – отделом гигиены труда, а в настоящее время – отделом токсикологии и биологической профилактики. В 1968 г. он защитил докторскую диссертацию по проблеме комбинированного действия вредных факторов в этиологии силикоза; в 1970 г. получил звание профессора.



Б.А. Кацнельсон – автор 6 монографий и около 400 статей по различным вопросам гигиены труда, токсикологии, экологической эпидемиологии, многие из которых публиковались в зарубежных журналах. Он неоднократно выступал с докладами на международных научных конференциях.

Труды Б.А. Кацнельсона и его учеников внесли заметный вклад в изучение этиологии и патогенеза пневмокозиозов, а также токсикокинетики и токсикодинамики интоксикаций некоторыми металлами, на базе которого им было создано и развивается новое направление гигиенической науки, состоящее в повышении устойчивости организма к этим заболеваниям и названное «биологической профилактикой». Вместе с тем, должны быть отмечены успехи этого коллектива в разработке методологии установления ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны, в исследование механизмов комбинированной токсичности, в математическое моделирование токсико-кинетических процессов, в экологической эпидемиологии и методологии оценки риска, в экономическом анализе эффективности профилактических мероприятий. Одними из первых в России Б.А. Кацнельсон и руководимый им коллектив активно включились в изучение токсикологии наноматериалов, причём результаты уже проведенных ими нано-токсикологических исследований опубликованы в журналах России и США и докладывались на международных конференциях.

Труды Б.А. Кацнельсона характеризуются оригинальностью, глубиной анализа и серьёзностью теоретических обобщений. По перечисленным выше направлениям его учениками были защищены 25 кандидатских и 7 докторских диссертаций, причём и его ученики готовят научные кадры.

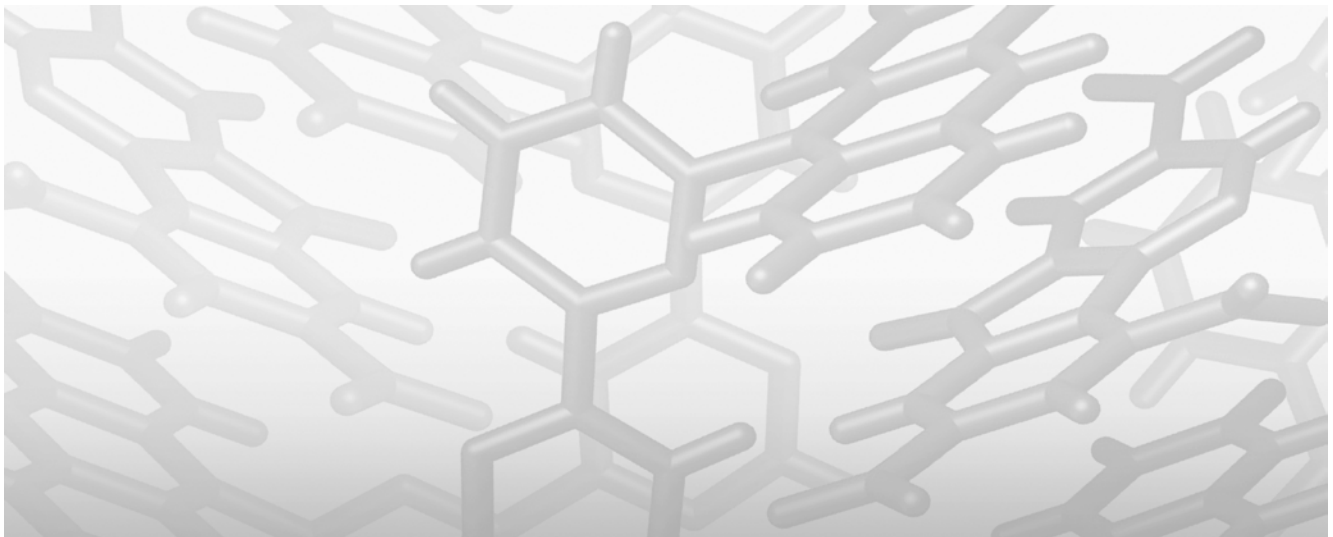
В результате исследований Б.А. Кацнельсона и его школы практика санитарного надзора получила ряд методических документов и значительное число гигиенических нормативов.

На протяжении длительного времени он являлся экспертом Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию и Комиссии по канцерогенным факторам при Роспотребнадзоре, членом правления Всероссийской общественной организации токсикологов и является членом редколлегии журнала «Токсикологический вестник».

Эрудиция Б.А. Кацнельсона в разных областях гигиенической науки и практики, блестящие способности к синтезу различных научных направлений и к генерации оригинальных идей и, вместе с тем, высокая порядочность, доброжелательность, открытость, готовность прийти на помощь советом и делом снискали ему искреннее уважение коллег и друзей далеко за пределами города, в котором он живёт и работает, и даже за пределами России.

Сердечно поздравляем Бориса Александровича с 90-летием и желаем ему ещё много лет активной творческой жизни.

***ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Территориальное управление
Роспотребнадзора
по Свердловской области
АНО «Уральский региональный центр экологической эпидемиологии»
Правление Всероссийской общественной организации токсикологов
Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»***



ФБУЗ «РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

ПРЕДЛАГАЕТ НОВУЮ ВЕРСИЮ

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

АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ – электронная постоянно пополняемая база данных химических веществ, в том числе прошедших государственную регистрацию в системе Роспотребнадзора. По техническим характеристикам **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** представляет собой продукт, созданный с использованием последних достижений в области программирования. Использование современных методов разработки программного обеспечения позволило существенно расширить возможности предоставления информации. **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** содержит исчерпывающие сведения из ведущих отечественных и зарубежных баз данных. Вся информация представлена в структурированной форме, подобной информационной карте, составляемой на вещество при его государственной регистрации.

АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ включает в себя:

- физико-химические характеристики, данные о хранении, транспортировке, утилизации, пожаровзрывоопасность
- параметры токсикометрии (показатели острой токсичности при различных путях поступления, кумулятивности, оценку специфических и отдаленных эффектов)
- показатели экологической безопасности
- гигиенические и экологические нормативы: ОБУВ и ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, ОБУВ и ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, ОДУ и ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воды, ПДК и ОДК в почве, ДУ в продуктах питания, ПДК и ОБУВ вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение
- классы (категории) опасности по влиянию на

здоровье человека, окружающую природную среду, а также обусловленные физико-химическими свойствами в соответствии с СГС

- коды и фразы риска, маркировку, номера ООН, КЭМ и номера аварийных карточек при железнодорожных, морских и других видах перевозки
- нормативные и библиографические данные.

Предлагаемый программный продукт предоставляет пользователю следующие возможности:

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

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

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

Более детальную информацию Вы можете найти на сайте www.RPOHV.ru

Если Вас заинтересовала эта информация, Вы можете связаться с нами и оставить свою заявку:
Адрес: 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19А
Многоканальный телефон: (499) 940-97-87
Факс: (499) 940-97-75
E-mail: secretary@rphv.ru
Веб-сайт: www.rphv.ru, www.rphbv.ru