



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Алимов Н.И., Рембовский В.Р., Кречетов С.П., Попович В.И., Геращенко В.М. Меж- и внутривидовые различия в сроках гибели при отравлении веществами с неодинаковым вкладом интенсификации перекисного окисления липидов в механизм токсического действия ...	2
Масленников А.А. Разработка модели мужского бесплодия химического генеза	9
Иванов С.Д., Собуцкий М.П., Кованько Е.Г., Лютинский С.И. Возрастные и половые различия в генотоксических и гепатотоксических реакциях у крыс после низких доз радиационно-ртутных воздействий	13
Яковлева М.Н., Перминова Е.В. Генотоксические эффекты соединений никеля и возможности модификации никель-индуцированного мутагенеза в клетках человека	19
Губина О.А. Биологические эффекты кадмия при хроническом поступлении в организм крыс с питьевой водой	23
Белозерова Е.А., Потатуркина-Нестерова Н.И., Климов Е.С. Влияние хронического поступления солей меди, цинка и свинца на микроэкологический баланс толстой кишки в условиях эксперимента	26
Бубенкова Е.В. Сравнительная оценка токсичности некоторых производных анилина	30
Доркина Е.Г., Гаврилин М.В., Терехов А.Ю., Саджая Л.Е., Огурцов Ю.А., Сергеева Е.О. Изучение некоторых токсических свойств микрокристаллической целлюлозы при длительном применении	34
Съезды, конференции, совещания	38
Юбилейные даты	
<i>Тамара Константиновна Никитенко</i> (к 70-летию со дня рождения)	39
<i>Информация</i>	40
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ	43
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам	47
Новые гигиенические нормативы	
Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в атмосферном воздухе населенных мест	48
<i>Информация</i>	51
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 76)	53

Alimov N.I., Rembovskiy V.R., Krechetov S.P., Popovich V.I., Gerashchenko V.M. Intraspecies and line variations in death time following poisoning by substances with different involvement of lipid peroxidation in the mechanism of toxic action	2
Maslennikov A.A. Modeling of male sterility of chemical genesis	9
Ivanov S.D., Sobutskiy M.P., Kovanko Ye.G., Lyutinskiy S.I. Age and gender differences in genotoxic and hepatotoxic responses in rats after radiation and mercury exposures in low doses	13
Yakovleva M.N., Perminova Ye.V. Genotoxic effects of nickel compounds and possible modification of nickel-induced mutagenesis in human cells	19
Gubina O.A. Biological effects produced by cadmium at its chronic uptake by the rat organism with drinking water	23
Belozerova Ye.A., Potaturkina-Nesterova N.I., Klimov Ye.S. Influence of long inflow of copper, zinc and lead salts on microecological state of the large intestine in experiment	26
Bubenkova Ye.V. Comparative assessment of toxicity of some aniline derivatives	30
Dorkina Ye.G., Gavrilin M.V., Terekhov A.Yu., Sadzhaya L.Ye., Ogurtsov Yu.A., Sergeyeva Ye.O. INVEStigation of certain toxicological properties of microcrystalline cellulose in long use	34
Congresses, conferences, meetings	38
Anniversaries	
<i>Tamara Konstantinovna Nikitenko</i> (her 70th anniversary)	39
<i>Information</i>	40
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES	
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances	43
New publications on toxicology and related disciplines	47
New hygienic standards	
Maximum Allowable Concentrations (MAC) of microorganisms-producers, bacterial preparations and their ingredients in the atmospheric air of residential settings	48
<i>Information</i>	51
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 76)	53

УДК 615.9.092

Н.И.Алимов, В.Р.Рембовский, С.П.Кречетов, В.И.Попович, В.М.Герашенко

**МЕЖ- И ВНУТРИВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СРОКАХ ГИБЕЛИ
ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ВЕЩЕСТВАМИ С НЕОДИНАКОВЫМ ВКЛАДОМ
ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
В МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»,
п.о. Кузьмоловский, Ленинградская обл.

Исследовано варьирование сроков гибели лабораторных животных при отравлении веществами с неодинаковым вкладом интенсификации перекисного окисления липидов в механизм токсического действия (2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин, тетрахлорметан, паракват, иприт и люизит). Показано, что для исследованных веществ размахи варьирования сроков гибели одинаковы и значительно меньше размахов варьирования среднееффективных доз.

Ключевые слова: диоксин, тетрахлорметан, паракват, иприт, люизит, варьирование сроков гибели.

Введение. Неодинаковая чувствительность животных к биологически активным веществам (БАВ) характеризуется не только различиями в дозах, при которых наблюдается определенный биологический эффект [1,2]. Она выражается также в различных сроках наступления биологических эффектов у подвергшихся воздействию биообъектов [2, 3]. Представления о меж- и внутривидовом варьировании указанных сроков у лабораторных животных необходимы не только для прогноза временных характеристик проявления симптомов отравления у человека [4], но важны и для развития представлений о механизмах действия БАВ [2]. В соответствии с изложенным были исследованы меж- и внутривидовые различия в сроках наступления гибели лабораторных животных при отравлении БАВ с неодинаковым вкладом перекисного окисления липидов в механизм их токсического действия [1].

Материалы и методы исследований. Эксперименты проводили на клинически здоровых половозрелых животных, содержащихся в стандартных условиях вивария на стандартных диетах. Масса тела мышей составляла 18–24 г, сирийских золотистых хомячков – 100–150 г, крыс – 170–230 г, морских свинок – 300–600 г, кроликов – 2,5–4,0 кг. В экспериментальные группы из 6...10 животных включали самцов и самок в соотношении 1:1. 2,3,7,8-Тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД, диоксин), тетрахлорметан (четырёххлористый углерод) и 1,1'-диметил-4,4'-бипиридил (паракват) вводили внутривентрально (в/б) из расчета 1 мл раствора на 1 кг мас-

сы тела. ТХДД вводили в виде раствора в оливковом масле, четыреххлористый углерод в виде его смеси с оливковым маслом в соотношении 1:1 по объему, для введения параквата использовали его растворы в физиологическом растворе. Учет смертности проводили для ТХДД в течение 45 суток, для четыреххлористого углерода в течение 7 суток, для параквата в течение 14 суток. Везикулы вводили внутривенно (в/в) и внутривентрально в виде свежеприготовленных растворов в смеси этанол:вода (1:1) из расчета 1 мл на 1 кг массы тела животного. Смертность учитывали в течение 7 суток после введения 2-хлорэтилдихлорарсина (люизита) и в течение 14 суток после введения 2,2'-дихлордиэтилсульфида (иприта).

Достоверность отличий выборочных средних значений, а также достоверность отличий коэффициента корреляции от нуля определяли по критериям, использующим t-статистику Стьюдента [5]. Статистическую обработку и линейный корреляционный анализ данных проводили с использованием стандартных статистических программ для ПЭВМ.

Результаты и обсуждение. В соответствии с данными, представленными в табл. 1, для ТХДД при огромных межвидовых и внутривидовых различиях по чувствительности [1] различия по срокам гибели между обследованными видами и линиями лабораторных животных оказались невелики. Средние сроки гибели при отравлении этим веществом имеют значения, расположенные между 13,7 суток у мышей DBA/2 и 31,6

Таблица 1

Сроки гибели лабораторных млекопитающих различных видов и линий при отравлении БАВ

Вид, линия	Сроки гибели при отравлении, сутки						
	ТХДД, в/б	Паракват, в/б	ССД ₄ , в/б	Иприт		Люизит	
				в/в	в/б	в/в	в/б
Мыши							
AKR	28,2±10,4 (9)	3,6±3,1 (64)	1,9±1,6 (51)	4,1±1,4 (7)	-	1,1±0,3 (16)	-
BALB/c	29,7±13,6 (64)	-	1,3±0,9 (80)	6,1±1,5 (23)	5,6±4,5 (23)	1,5±1,5 (33)	3,5±2,0 (17)
C57BL/6	17,8±10,3 (50)	-	1,6±1,3 (79)	6,3±3,9 (10)	4,9±2,5 (61)	1,0±0,3 (34)	2,6±1,1 (38)
(C57BLxSWA)/F1	28,2±9,1 (51)	-	1,3±1,0 (62)	7,1±3,5 (8)	-	1,5±1,4 (26)	3,4±1,8 (33)
(C57BLxDBA)/F1	26,2±5,9 (86)	-	1,4±1,1 (48)	-	-	-	-
SWA/lac	28,3±10,2 (83)	3,3±3,1 (75)	3,5±2,7 (103)	5,0±2,2 (26)	6,1±3,5 (28)	1,1±0,5 (40)	4,3±2,5 (26)
DBA/2	13,7±10,7 (23)	-	1,9±1,8 (39)	5,0±1,2 (14)	6,1±2,7 (36)	≥1,0* (20)	4,5±1,7 (12)
нелинейные	25,7±13,2 (97)	2,7±2,8 (48)	1,5±1,3 (145)	4,5±2,0 (37)	6,1±2,8 (39)	1,2±0,7 (34)	1,2±0,5 (47)
Крысы							
August	22,9±10,6 (99)	3,6±2,9 (54)	1,2±0,7 (24)	4,2±1,4 (30)	4,1±2,0 (53)	1,7±1,9 (10)	1,4±1,5 (17)
Fisher	-	3,6±2,3 (47)	2,1±1,5 (28)	4,0±2,3 (47)	4,9±2,4 (15)	1,5±1,5 (17)	2,1±1,9 (22)
Wag	21,7±7,6 (54)	3,8±2,1 (58)	1,7±1,6 (23)	4,2±1,2 (22)	4,0±19 (24)	≥1,0* (21)	1,9±0,9 (12)
Wistar	30,7±8,9 (42)	3,7±2,6 (27)	1,9±1,4 (24)	5,5±1,4 (27)	4,3±1,8 (28)	≥1,0* (15)	1,5±1,2 (32)
нелинейные	31,6±9,2 (42)	-	1,8±1,3 (16)	3,4±2,0 (39)	3,6±2,9 (36)	1,1±0,2 (16)	1,2±0,7 (20)
Мышьяк свинки	17,6±10,1 (48)	4,0±2,9 (44)	1,3±0,8 (63)	11,7±5,0 (7)	4,6±4,7 (17)	1,1±0,2 (18)	1,2±0,7 (20)
Хомячки	25,1±10,4 (14)	4,2±3,0 (23)	2,1±1,9 (14)	-	9,7±4,5 (25)	-	1,5±0,4 (53)
Кролики	16,4±10,6 (18)	-	-	-	-	-	-

Примечание. Данные представлены в виде средней±стандартное отклонение. В скобках приводится количество животных, павших при проведении токсикометрических экспериментов. * – сроки гибели всех павших животных менее суток

суток у нелинейных крыс. Более низкая токсичность параквата по сравнению с ТХДД сопровождается более ранними сроками гибели при отравлении им. Однако различия средних сроков гибели для этого вещества варьируют со сходным размахом (отношением максимального к минимальному) от 2,7 суток у нелинейных мышей до 4,2 суток у хомячков. Еще более низкая токсичность четыреххлористого углерода сопровождается дальнейшим уменьшением сроков гибели при отравлении этим ядом по сравнению с ТХДД и паракватом. В то же время размах варьирования средних сроков гибели имеет близкую величину и определяется значениями от 1,2 суток у крыс линии August до 3,5 суток у мышей линии СВА/лас.

Достаточно высокая внутривенная и внутрибрюшинная токсичность иприта сочетается с несколько отсроченным проявлением биологического эффекта при различных введениях. Минимальный средний срок гибели при его внутривенном введении имеет место у нелинейных крыс – 3,4 суток, а максимальный – у морских свинок 11,7 суток. Значения сроков гибели при внутрибрюшинном введении иприта существенно не отличаются от таковых при внутривенном. Их значения колеблются между 3,6 сутками у нелинейных крыс и 9,7 сутками у хомячков. Несущественно более высокая общая токсичность люизита по сравнению с ипритом сопровождается заметно более высоким быстроедействием данного яда. Это выражается в том, что при внутривенном введении у ряда линий большая часть экспериментальных животных гибнет в течение суток, а максимальный средний срок гибели, зарегистрированный у крыс линии August, составляет всего 1,7 су-

ток. Сроки гибели при внутрибрюшинном введении люизита несколько больше таковых при внутривенном. Это выражается в отсутствии ситуаций, когда все животные умирают в течение суток. Минимальный средний срок гибели при внутрибрюшинном введении люизита зарегистрирован у нелинейных мышей – 1,2 суток, а максимальный 4,5 суток – у мышей линии DBA/2. В соответствии с приведенными данными межвидовые различия сроков гибели при отравлении везикантами характеризуются тем же размахом, что для ТХДД, параквата, тетрахлорметана.

Таким образом, существенные различия биообъектов по чувствительности к исследованным БАВ сопровождаются сравнительно небольшими различиями в сроках наступления гибели. Так, при оценке по наиболее различающимся по чувствительности биообъектам коэффициент видовой чувствительности превышает порядок или приближается к нему практически для всех веществ, кроме параквата и люизита [1], тогда как отношение максимального линейного среднего срока гибели к минимальному для всех веществ составляет всего лишь несколько раз и не превышает 4 (табл. 2).

Необходимо отметить, что несмотря на меньший размах варьирования практически для всех исследованных БАВ различия максимального и минимального линейных сроков гибели являются достоверными. В то же время описанные сравнительно небольшие межвидовые и межлинейные различия все же делают возможным прямой перенос средних межвидовых данных о сроках наступления гибели при отравлении исследуемыми БАВ на человека. Реальное значение при таком прогнозе вряд ли будет отличаться от

Таблица 2

Средние межвидовые сроки гибели и показатели варьирования сроков гибели лабораторных млекопитающих при отравлении БАВ

БАВ, способ введения	Средние межвидовые сроки гибели, сутки*	Размах варьирования сроков гибели**
ТХДД, в/б	24,2±1,5 (15)	2***
Паракват, в/б	3,6±0,1 (9)	2***
Тетрахлорметан, в/б	1,8±0,1 (15)	3***
Иприт, в/в	5,5±0,6 (13)	3***
Иприт в/б	5,3±0,5 (12)	3***
Люизит, в/в	1,2±0,1 (13)	≈ 2
Люизит, в/б	2,3±0,3 (13)	4***

Примечание. * – данные представлены в виде средней ± ошибка средней, рассчитанных для каждого БАВ по средним срокам гибели всех обследованных видов и линий лабораторных млекопитающих (табл. 1). В скобках приводится количество данных, по которым проведены расчеты. ** – отношение максимального линейного среднего срока гибели к минимальному по всем обследованным видам. Расчетные значения округлены до одной значащей цифры. *** – различия максимального и минимального средних сроков гибели у обследованных биообъектов достоверны ($p < 0,05$)

Лучшие регрессионные модели по результатам анализа связи средних сроков гибели со среднесмертельными дозами БАВ у лабораторных млекопитающих разных видов и линий

БАВ, способ введения	n	r *	модель
ТХДД, в/б	15	0,51	6
Паракват, в/б	9	0,46	3
Тетрахлорметан, в/б	15	0,50	2
Иприт, в/в	13	0,47	5
Иприт, в/б	12	0,48	2
Люизит, в/в	13	0,29	6
Люизит, в/б	13	0,16	6

Примечание. Регрессионный анализ проведен с использованием моделей:

$$1 - L\bar{l} = a_0 + a_1 \cdot DL_{50} \quad 3 - \ln L\bar{l} = a_0 + a_1 \cdot DL_{50} \quad 5 - \lg L\bar{l} = a_0 + a_1 \cdot \lg DL_{50}$$

$$2 - L\bar{l} = a_0 + a_1 / DL_{50} \quad 4 - L\bar{l} = a_0 + a_1 \cdot \lg DL_{50} \quad 6 - \lg L\bar{l} = a_0 + a_1 / \lg DL_{50}$$

В анализе использовались данные табл. 1 и данные о среднесмертельных дозах, опубликованные ранее [1]

* – во всех случаях $p < 0,05$ при оценке достоверности отличий коэффициента корреляции (r) от нуля. n – количество точек в регрессионном анализе

прогнозируемого более чем в 2 раза практически для всех БАВ.

Имеющее место существенное несовпадение показателей варьирования чувствительности к БАВ с показателями варьирования сроков развития биологического эффекта, а также близость последних показателей для разных БАВ приводит к выводу о разной природе факторов, варьирование которых определяет варьирование чувствительности и сроков развития биологического эффекта. Этот вывод подтверждается корреляционным анализом связи сроков гибели при отравлении исследуемыми БАВ с чувствительностью к ним лабораторных млекопитающих разных видов и линий. Согласно приведенным в табл. 3 результатам корреляционного анализа с выявлением лучшего из шести наиболее распространенных линеаризуемых преобразований ни для одного БАВ не выявляется значимой связи среднего срока гибели при отравлении (табл. 1) со среднесмертельной дозой [1].

В проведенном выше сравнительном анализе не учитывалось, что имеет место зависимость срока гибели от дозы. В то же время согласно первичным экспериментальным данным указанная зависимость существует и функция, описывающая связь сроков гибели с дозой, является убывающей. Кроме того, крутизна указанной функции уменьшается с увеличением дозы, то есть она выпуклая вниз. Конкретный вид обсуждаемой функции формально может быть установлен регрессионным анализом данных о средних сроках гибели (L), соответствующих воздействию вещества в определенной дозе (D). Однако такой поиск вида функции эффективен лишь при наличии очень больших эксперимен-

тальных массивов данных. Поэтому на практике немаловажную роль для выбора вида функции, используемой в регрессионном анализе играют теоретические предположения. Такое обоснование в настоящей работе может быть сделано исходя из анализа связей сроков наступления гибели с воздействующей дозой и ее эффективностью. Привлечение эффективности дозы, в которой воздействует БАВ, связано с возможностью дополнительной независимой оценки вида интересующей функции, поскольку эта величина определяется по экспериментально получаемой доле павших животных в группе и одновременно теоретически связана с воздействующей дозой ксенобиотика. Согласно общепринятым в токсикометрии подходам [2,3], существует линейная связь между $\lg D$ и пробитом доли павших животных Y . Следовательно, в качестве дополнительного критерия при выборе функции, описывающей связь дозы БАВ со сроком проявления эффекта, должна выступать возможность преобразования уравнения, связывающего средний срок гибели с воздействующей дозой, в уравнение, связывающее средний срок гибели с пробитом имевшей место эффективности дозы, через линейное выражение. В качестве таких функций, описывающих связь срока гибели (L) с дозой ТХДД (D) и пробитом ее эффективности (Y), могут быть выбраны соответственно логарифмическая

$$L\bar{l} = a_0 + a_1 \cdot \lg D \quad (1)$$

и линейная

$$L\bar{l} = a'_0 + a'_1 \cdot Y \quad (2)$$

Правомерность такого выбора подтверждается возможностью преобразования (1) в (2) и наоборот с помощью линейного уравнения

Таблица 4

Коэффициенты корреляции (r) линеаризованных зависимостей сроков гибели от дозы БАВ и пробита ее эффективности у лабораторных млекопитающих различных видов и линий

Вид, линия	ТХДД, в/б		Паракват, в/б		СС1 ₀ , в/б		Иприт, в/в		Иприт, в/б		Люизит, в/в		Люизит, в/б	
	п	r	п	r	п	r	п	r	п	r	п	r	п	r
Мыши														
AKR	5	0,44	7	0,94*	7	0,56	3	0,81	-	-	4	0,54	-	-
BALB/c	9	0,35	-	-	5	0,98*	4	0,14	5	0,39	6	0,90*	5	0,19
C57BL/6	5	0,70	-	-	6	0,30	6	0,34	6	0,83*	6	0,76**	6	0,44
(C57BLxСВА)/F1	5	0,90*	-	-	5	0,90*	3	0,99*	-	-	5	0,87**	5	0,77
(C57BLxDBA)/F1	6	0,26	-	-	3	0,95	0,99**	-	-	-	-	-	-	-
СВА/1ac	10	0,65*	6	0,94*	7	0,69**	0,14	5	0,42	6	0,23	-	5	0,90*
DBA/2	3	0,91	-	-	5	0,81**	0,64	5	0,87**	5	0,35	-	4	0,95*
нелинейные	6	0,62	5	0,99*	7	0,74**	0,30	6	0,83*	6	0,05	0,49	4	0,83
Крысы														
August	11	0,93*	7	0,86*	5	0,35	0,56	7	0,09	8	0,77*	0,70**	5	0,00
Fisher	-	-	6	0,97*	5	0,94*	0,89*	9	0,76*	4	0,83	0,73	5	0,26
Wag	7	0,69**	6	0,94*	3	0,99**	0,99**	5	0,68	4	0,95*	0,89	5	-
Wistar	7	0,70**	3	1,00**	4	0,99*	0,78	7	0,44	5	0,99*	0,95*	3	-
нелинейные	9	0,25	-	-	6	0,92*	0,69	7	0,84*	7	0,84*	0,86*	4	0,28
Морские свинки	6	0,75**	6	0,94*	8	0,87*	0,74*	4	0,70	7	0,50	0,16	4	0,77
Хомячки	6	0,47	4	0,97*	5	0,94*	0,47	-	-	7	0,84*	0,94*	-	-
Кролики	4	0,63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Межвидовая оценка***	99	-	50	-	81	-	0,44*	71	-	70	-	0,40*	58	-

Примечание. Регрессионный анализ проведен с использованием уравнений $L\bar{I} = a_0 + a_1 \cdot \lg D$ (аргумент — доза БАВ) и $L\bar{I} = a_0 + a_1 \cdot Y$ (аргумент — пробит доли павших биообъектов). * — $p < 0,05$; ** — $0,05 < p < 0,10$ при оценке достоверности отличий коэффициента корреляции от нуля. п — количество точек в регрессионном анализе

Прогнозируемые средние сроки гибели при отравлении БАВ в дозах разной эффективности

БАВ, способ введения	Вид уравнения*	se	\bar{Y}	$\sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2$	Прогнозируемые средние сроки гибели при отравлении БАВ в дозах, сутки**				
					DL ₁	DL ₅	DL ₅₀	DL ₉₅	DL ₉₉
ТХДД, в/б	$L\bar{i} = 38,9 - 2,3 \cdot Y$	9,1	5,7	250	33±5	31±3	27±2	24±2	22±3
Паракват, в/б	$L\bar{i} = 18,1 - 2,2 \cdot Y$	1,8	6,0	79	12±1	11±1	7±1	3±1	2±1
Тетрахлорметан, в/б	$L\bar{i} = 5,3 - 0,57 \cdot Y$	1,3	5,4	97	4±0,8	3±0,6	2±0,3	2±0,4	1±0,6
Иприт, в/в	$L\bar{i} = 13,9 - 1,5 \cdot Y$	2,6	5,3	84	10±2	9±1	6±1	4±1	3±1
Иприт, в/б	$L\bar{i} = 13,3 - 1,4 \cdot Y$	3,0	5,4	61	10±2	9±2	6±1	4±1	3±1
Люизит, в/в	$L\bar{i} = 5,4 - 0,68 \cdot Y$	1,2	5,6	75	4±1	3±1	2±0,4	<1	<1
Люизит, в/б	$L\bar{i} = 9,4 - 1,2 \cdot Y$	1,5	5,7	85	6±1,0	5±0,8	3±0,4	1±0,5	<1

Примечание. * – приведенные уравнения вида $L\bar{i} = a_0 + a_1 \cdot Y$ получены для каждого БАВ в результате регрессионного анализа объединенных массивов данных по всем обследованным линиям и видам. Дополнительные статистические характеристики и оценки значимости этих уравнений представлены в последней строке табл. 4. ** – результаты прогноза представлены в виде доверительных интервалов для $p \leq 0,05$. se – стандартная ошибка оценки

$$Y = \frac{a_0 - a'_0}{a'_1} + \frac{a_1}{a'_1} \cdot \lg D$$

Кроме того, функция (1) при отрицательном коэффициенте a_1 является убывающей и выпуклой вниз. Это удовлетворяет требованиям к ней, сформулированным ранее, исходя из феноменологического анализа особенностей сроков гибели при отравлении БАВ в разных дозах. Таким образом, по целому ряду причин функции вида (1) и (2) могут быть использованы для описания зависимостей сроков гибели от дозы БАВ или пробита ее эффективности.

С использованием выбранных выше уравнений был проведен регрессионный анализ зависимости средних сроков гибели лабораторных животных от вводимой дозы БАВ и пробита доли павших при этой дозе особей отдельно для каждой линии животных, а для зависимости от пробита доли павших еще и для объединенной совокупности данных по всем обследованным линиям и видам. Последнее сочтено возможным в силу двух причин. Во-первых, имеет место независимость области определения функции (2) не только от вида биообъекта, но и от БАВ, из-за ограничения доли павших биообъектов интервалом [0,1]. Во-вторых, слабо выраженные межвидовые различия в сроках гибели делают практически совпадающими области значений этой функции для конкретного БАВ у биообъектов разной линейно-видовой принадлежности. Это означает, что для отдельного БАВ соответствующие разным видам и линиям поля точек в координатах $L\bar{i}$ и Y в значительной степени перекрываются и могут быть объединены в один массив

с последующим получением на его основе общего регрессионного уравнения. Однако для анализа связи средних сроков гибели с дозой, в которой воздействует БАВ, подобное объединение невозможно из-за существенного несовпадения интервалов значений эффективных доз у биообъектов разной линейно-видовой принадлежности.

Согласно результатам регрессионного анализа (табл. 4) почти в 40% случаев уравнение (1) оказалось значимым при $p \leq 0,05$. При $p \leq 0,1$ доля значимых регрессионных уравнений вида (1) превысила 50%. Показатели значимости уравнения (2) несколько ниже, при $p \leq 0,05$ могут быть признаны значимыми около 30% результатов соответствующего регрессионного анализа, а при $p \leq 0,1$ – около 40%. Регрессионные уравнения вида (2), полученные по объединенным совокупностям данных, для всех веществ оказываются значимыми при $p \leq 0,05$. Приведенные результаты регрессионного анализа не позволяют сделать вывода о полном соответствии экспериментальным данным теоретически обоснованного вида уравнений (1) и (2). В то же время можно говорить о том, что они дают не только достаточно хорошую, а возможно лучшую аппроксимацию для описания исследовавшихся зависимостей. Так, результаты регрессионного анализа тех же экспериментальных данных с выбором лучшей модели из вариантов, приведенных в примечании к табл. 3, не позволяют отдать предпочтение другим видам уравнений для описания связей средних сроков гибели с дозой, в которой воздействует БАВ, и пробитом ее эффективно-

сти. Ни одна другая модель не встречается чаще теоретически обоснованных среди статистически значимых моделей по результатам такого регрессионного анализа. При этом, если статистически значимая лучшая регрессионная модель отличается от обоснованного вида, то показатели ее значимости выше не существенно. Кроме того, в тех случаях, когда по результатам регрессионного анализа с использованием моделей вида (1) и (2) связь была незначима, лучшие модели оказываются значимыми лишь в нескольких случаях, и только при $0,05 \leq p \leq 0,1$.

Наиболее практически интересным следствием выявленных низкой вариабельности сроков гибели при отравлении БАВ и наличия статистически значимой связи среднего срока гибели с пробитом эффективности дозы, в которой воздействует БАВ, является наличие не зависящих от линейно-видовой принадлежности биообъекта уравнений, описывающих эту связь для каждого из БАВ (табл. 5). Наличие этих уравнений позволяет сделать прогнозные оценки сроков наступления гибели при отравлении исследованными ядами человека. Особенно важны указанные оценки при попадании в организм БАВ в небольших дозах, так как они определяют ориентировочные минимально необходимые сроки клинического наблюдения и лечения пострадавшего в условиях размытой картины интоксикации. Согласно приведенным в табл. 5 результатам расчетов для ТХДД эти сроки превышают месяц, для параквата и иприта составляют не менее двух недель, а для четыреххлористого углерода и люизита — не менее недели.

Выводы. 1. Результаты проведенных исследований показали, что сроки гибели при отравлении веществами с различным вкладом интенсификации перекисного окисления липидов в механизм токсического действия, хотя и существенно различаются по средним значениям, однако, варьируют практически одинаково. Для исследованных веществ отношение макси-

мального линейного срока к минимальному составляет от 2 до 4 раз.

2. Полученные размахи межвидового варьирования сроков наступления регистрировавшегося биологического эффекта существенно ниже размахов варьирования среднесмертельных доз (коэффициентов видовой чувствительности) у всех исследованных БАВ. Такое несоответствие выраженности линейно-видового варьирования эффективных доз и сроков гибели указывает на разное влияние особенностей биообъектов на указанные показатели токсичности.

3. Практическим следствием слабого меж- и внутривидового варьирования сроков гибели при отравлении исследованными БАВ является возможность использования для людей усредненных сроков гибели, полученных на лабораторных млекопитающих, не прибегая к разработке специальных методов прогноза.

Список литературы

1. Алимов Н.И., Рембовский В.Р., Кречетов С.П. и др. Меж- и внутривидовые различия чувствительности к веществам с неодинаковым вкладом интенсификации перекисного окисления липидов в механизм токсического действия // *Токсикол. вестник*, 2005. — № 2. — С. 14-22.
2. Doull J., Klaassen C.D., Amdur M.O. Casarett and Doull's *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. — New York: Macmillan Publishing Co, Inc., 1980. — 778 p.
3. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. — Л.: Государственное изд-во медицинской литературы, 1963. — 148 с.
4. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Жолдакова З.И. и др. Среднее время гибели животных как параметр прогнозирования хронической токсичности веществ // *Гигиена и санитария*, 1982. — № 7. — С. 12-14.
5. Мельник М. *Основы прикладной статистики*. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1983. — 416 с.

Материал поступил в редакцию 08.11.06.

N.I.Alimov, V.R.Rembovskiy, S.P.Krechetov, V.I.Popovich, V.M.Gerashchenko

INTRASPECIES AND LINE VARIATIONS IN DEATH TIME FOLLOWING POISONING BY SUBSTANCES WITH DIFFERENT INVOLVEMENT OF LIPID PEROXIDATION IN THE MECHANISM OF TOXIC ACTION

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, settlement Kuzmolovskiy, Leningrad Region

A study was conducted on variation of death time of test mammals poisoned by substances at a different involvement of lipid peroxidation in the mechanism of toxic effect (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, tetrachloromethane, paraquat, 2-chloroethyldichloroarsin, 2,2-dichlorodiethylsulphide). It was found out that for all substances under investigation the range of variation in death time was similar and significantly less than that in median effective doses.

УДК 616.697-02:615.9

А.А.Масленников

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ХИМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии, Волгоград

Субхроническое (3 недели) внутрибрюшинное введение крысам-самцам триметилфосфата на уровне $1/50 DL_{50}$ вызывает 100% стерильность. В реализации индуцируемого веществом мужского бесплодия ведущее место занимает мутагенный фактор.

Ключевые слова: мужское бесплодие, гонадотоксичность, мутагенность.

Введение. В течение последних десятилетий нарушения репродуктивной функции у человека, возникающие под воздействием различных факторов, являются достаточно значимой медико-социальной проблемой.

Одной из сторон практической реализации указанной патологии является проблема бесплодных браков. На сегодняшний день по статистике из 100 супружеских пар 15 оказываются бесплодными [1].

Общеизвестно, что до недавнего времени «виновником» бесплодных браков в основном считалась женщина. Однако учёными многих стран доказано проявление стерильности у мужчин (до 40% бесплодных браков) [2].

Среди причин, способствующих возникновению и развитию данного вида нарушений генеративной функции, немаловажную роль играет химический фактор [3-5].

Несмотря на обширность сведений о химической природе повреждений половой функции, патогенез последних в большинстве случаев остается невыясненным, что затрудняет разработку лечебно-профилактических рекомендаций. В этой связи цель работы заключалась в создании экспериментальной модели химически индуцированной патологии мужской репродуктивной функции с установленным механизмом гонадоповреждающего действия.

Материалы и методы исследования. В качестве модельного вещества использован триметилфосфат (ТМФ), известный своими гонадоповреждающими свойствами [6, 7]. Рабочие растворы ТМФ готовили *ex tempore* с применением дистиллированной воды.

Исследования выполнены на половозрелых белых беспородных 316 крысах (138 самок и 178 самцов) с исходной массой тела – 180–220 г.

При проведении исследований тестируемое вещество вводили лабораторным животным внутрибрюшинно, что позволяет в случае применения лекарственных средств, направленных на ку-

пирование данного вида патологии, использовать иные пути их поступления (например, *per os*).

Самцы контрольной группы на протяжении всего эксперимента получали адекватные объёмы дистиллированной воды.

При выборе методических подходов исходили из положения о том, что вредное влияние любого химического вещества может быть обусловлено его воздействием как на гормональную функцию гонад, которая является отражением нейрогуморальной регуляции в системе «гипоталамус – аденогипофиз – семенники» [8, 9], так и на генеративный эпителий семенников и функциональную активность зрелых половых клеток, вследствие цитотоксических и мутагенных проявлений.

Основываясь на данных позициях, специфические эффекты воздействия на гонады исследуемого соединения определяли по трем группам показателей [10, 11].

1-ю группу составляли показатели, опосредованно отражающие влияние химического вещества на репродуктивную функцию через нейрогуморальную систему, которую оценивали по способности самцов к спариванию. 2-я группа содержала тесты по оценке состояния семенников, развивающихся гамет и активности сперматозоидов. Наряду с перечисленным, в данной группе оценивали способность самцов к репродукции и анализировали плоды на наличие тератогенных эффектов. В 3-ю группу включен комплекс методов по изучению мутагенной активности вещества.

Полученные в процессе исследований результаты, в зависимости от вида эмпирического распределения изучаемых признаков, обрабатывали с применением стандартного критерия *t*-Стьюдента-Фишера, метода Даннета, ϕ -Фишера [12].

Статистическая группа животных была не менее 8-ми особей, плодного материала – 110–130. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исходя из необходимости использования в дальнейших экспериментах долевых среднесмертельных значений ТМФ, на начальной стадии исследований предстояло определить параметры его острой смертельной токсичности.

Основываясь на данных литературы [6-7], проведен ряд опытов при внутрибрюшинном пути поступления вещества в дозе 1200–1700 мг/кг. Исследования выполнены на 48 самцах крыс с массой тела 200–220 г. Расчёт доз ТМФ проводили с учётом его удельного веса и содержания действующего начала. Изучаемое соединение вводили внутрибрюшинно из расчета (100 мкл на 100 г массы тела). Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней.

Результаты, полученные в процессе выполнения экспериментов, позволили рассчитать уровень DL_{50} , который составил 1500 мг/кг.

Основываясь на полученных данных, изучение способности самцов к спариванию, оплодотворению, а также состояния их гонад и гамет при воздействии ТМФ проводили в трёх сериях подострых экспериментов.

В первой серии крысам самцам в течение четырёх недель внутрибрюшинно вводили триметилфосфат на уровнях 1/10, 1/50 и 1/100 DL_{50} .

Схема проведения исследований в данной и последующих сериях была универсальной и сводилась к следующему. За 3 дня до окончания периода воздействия самцов всех групп, с целью определения способности к спариванию и оплодотворению, индивидуально подсаживали к интактным самкам, находившимся в фазе эструс, в соотношении 1:2. Замену самок проводили ежедневно до полной комплектации статистических групп (11–12 крыс в группе). На 21-ый день установленного срока беременности самок умерщвляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных жи-

вотных», утверждёнными МЗ РФ от 12.08.77, № 755. После этого вскрывали брюшину, извлекали плоды для дальнейшего обследования на наличие дефектов развития.

Самцов по завершении периода спаривания умерщвляли, извлекали семенники с хвостовой частью придатков с целью последующего анализа функционального состояния сперматозоидов и морфоструктур их гонад.

В процессе проведения исследований установлено, что, формирование групп оплодотворённых крыс проходило во всех группах практически в равные сроки, что свидетельствует об отсутствии нарушений со стороны половой активности самцов.

В то же время вскрытие самок на 21-ый день беременности показало, что длительное воздействие соединения в дозах 1/10 и 1/50 DL_{50} привело к абсолютной стерильности самцов, о чём свидетельствовало 100% отсутствие беременных животных.

Однако поступление соединения в дозе на уровне 1/100 DL_{50} не нарушало способности самцов к полноценному оплодотворению самок (табл. 1). Расчёт в данной группе индексов оплодотворения, средней численности плодов, приходящихся на одну самку, их массы и длины, а также анализ плодного материала, на установление возможного тератогенного эффекта не выявил статистически значимых межгрупповых отличий.

При характеристике спермограммы установлено, что субхроническое воздействие вещества только в большей дозе приводило к угнетению функциональной активности сперматозоидов подопытных животных (табл. 1).

Анализ гистоструктур гонад показал, что к концу периода поступления в дозах 1/10 и 1/50 DL_{50} соединение вызывало статистически значимое увеличение численности канальцев с 12-ой стадией мейоза (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели состояния репродуктивной функции самцов крыс после четырёхнедельного внутрибрюшинного воздействия триметилфосфата

Показатель, единицы измерений	Уровень воздействия вещества			Контроль
	1/10 DL_{50}	1/50 DL_{50}	1/100 DL_{50}	
Индекс оплодотворения, %	0,0	0,0	91,7	91,7
Время подвижности гамет, мин.	45,6±2,2*	57,5±8,6	54,0±2,7	59,8±3,0 (42,8÷76,8)
Осмотическая резистентность гамет, %NaCl	2,51±0,12*	3,05±0,11	3,03±0,14	3,01±0,12 (2,33÷3,69)
Кислотная резистентность гамет, pH	6,95±0,07*	6,81±0,05	6,84±0,08	6,71±0,07 (6,31÷7,11)
Канальцы с 12 стадией мейоза, %	1,05±0,14*	1,00±0,11*	0,80±0,15	0,51±0,10 (-0,06÷1,08)

Примечание: в этой и последующих таблицах знаком * отмечены статистически значимые отличия от контроля

Таблица 2

Некоторые показатели состояния репродуктивной функции самцов крыс после трёхнедельного внутрибрюшинного воздействия триметилфосфата

Показатель, единицы измерений	Уровень воздействия вещества			Контроль
	1/10 DL ₅₀	1/50 DL ₅₀	1/75 DL ₅₀	
Индекс оплодотворения, %	0,0	0,0	91,7	100,0
Время подвижности гамет, мин.	50,2±3,2*	57,4±5,4	58,8±3,8	62,3±4,1 (39,1 ÷ 85,5)
Кислотная резистентность гамет, рН	6,91±0,04*	6,78±0,04	6,72±0,06	6,74±0,06 (6,40 ÷ 7,08)
Численность сперматозоидов в 50 мг ткани придатка, млн	15,69±1,72*	18,69±1,92	19,84±1,95	20,41±1,16 (13,84 ÷ 26,98)
Канальцы с 12 стадией мейоза, %	1,03±0,16*	0,74±0,18	0,80±0,12	0,62±0,08 (0,17 ÷ 1,07)

Таким образом, в проведённых исследованиях был установлен факт стерильности самцов под воздействием тестируемого ксенобиотика. В то же время не определена минимальная продолжительность воздействия триметилфосфата.

С учётом изложенного, исследования были продолжены во второй серии опытов. Вещество вводили крысам-самцам в дозах 1/10 и 1/50 DL₅₀ в течение 3-х недель.

Кроме того, поиск минимально действующей дозы вещества при заданной продолжительности воздействия проводили на уровне 1/75 DL₅₀.

Принимая во внимание отсутствие изменений у потомства подопытных самцов в первой серии опытов, в настоящих исследованиях их обследование не проводили.

Анализ исследований свидетельствует о том, что поступление тестируемого вещества в организм подопытных самцов не нарушало у них способности к спариванию.

В то же время установлено, что длительное воздействие соединения в дозах 1/10 и 1/50 DL₅₀ привело к 100% стерильности самцов.

Кроме того, поступление соединения в большей дозе изменяло отдельные показатели спермограммы и сперматогенеза животных (табл. 2).

Следует отметить, что воздействие вещества в дозе 1/75 DL₅₀ не вызывало у подопытных крыс

каких-либо изменений в состоянии репродуктивной функции, вследствие чего данный уровень воздействия был исключён из дальнейших исследований.

С учётом изложенного поиск минимальной продолжительности воздействия вещества в уровнях 1/10 и 1/50 DL₅₀ был продолжен в третьей серии опытов.

Исходя из полученных данных, соединение вводили в дозе 1/10 DL₅₀ в течение одной и двух недель, в дозе 1/50 DL₅₀ — только двух недель.

В процессе проведения опытов установлено, что только двух недельное воздействие соединения в дозе 1/10 DL₅₀ вызывало стерильность у самцов, о чём свидетельствовало 100% отсутствие беременных самок.

Отмеченный эффект проявлялся на фоне отдельных изменений показателей спермограммы крыс (табл. 3).

Обобщая результаты проведённых исследований, можно отметить следующее.

Субхроническое (3 недельное) поступление ТМФ в дозе 1/50 DL₅₀ вызывает абсолютную стерильность самцов, проявляющуюся на фоне отсутствия изменений половой активности животных и функционального состояния их гамет.

С учётом отмеченного рассматриваемый уровень воздействия с указанной продолжительно-

Таблица 3

Некоторые показатели состояния репродуктивной функции самцов крыс после одно- и двухнедельного внутрибрюшинного воздействия триметилфосфата

Показатель	Уровень и продолжительность воздействия вещества			Контроль
	1/10 DL ₅₀	1/10 DL ₅₀	1/50 DL ₅₀	
	I неделя	II недели		
Индекс оплодотворения, %	100,0	0,0	100,0	100,0
Время подвижности гамет, мин	51,3±7,1	42,6±4,5*	59,8±4,4	59,7±4,7 (33,1 ÷ 86,3)
Кислотная резистентность гамет, рН	6,68±0,05	6,88±0,04*	6,80±0,06	6,70±0,04 (6,47 ÷ 6,92)

стью является наиболее предпочтительным при обосновании экспериментальной модели нарушений мужской репродуктивной функции.

С целью установления механизма токсического действия соединения проведён анализ возможных причин формирования выявленной патологии.

Учитывая, что вещество при его 3 недельном поступлении не изменяло функциональную активность сперматозоидов, не угнетало способность самцов к спариванию (отсутствие цитотоксического эффекта и влияния на гормональный статус), естественно предположить, что реализация стерилизующего эффекта осуществляется за счёт мутагенного фактора. На это косвенно указывает увеличение численности канальцев с 12 стадиях мейоза (2 метафаза).

Исследование мутагенных свойств триметилфосфата показало следующее.

При испытании в тесте Эймса соединение в концентрации 100 и 1000 мкг/пробу вызывало достоверное превышение численности бактерий линии TA-98 (табл. 4).

Тестирование вещества в микроядерной пробе показало, что его внутрибрюшинное поступление в уровнях 1/10 и 1/100 DL₅₀ (по 6 самцов в группе) приводило к статистически значимому увеличению в костном мозге подопытных особей численности полихроматофильных эритроцитов с экстрануклеарными включениями (табл. 4).

Следует отметить, что зарегистрированные нарушения не сопровождалось токсическим влиянием на процессы митотического деления развивающихся клеток, что отрицает проявление цитотоксического эффекта [11].

При выполнении метода доминантных леталей установлено, что субхроническое внутрибрюшинное введение препарата в дозе 1/100 DL₅₀ приводило к достоверному увеличению эмбриональной гибели на постимплантационной стадии развития (табл. 4).

По существующим представлениям отмеченный факт однозначно свидетельствует о способности вещества оказывать токсическое воздействие на половые клетки самцов крыс вследствие генетической активности.

Таблица 4

Характеристика мутагенных свойств зомана

Показатель	Наличие эффекта
Тест Эймса	+
Микроядерная проба	+
Метод доминантных леталей	+

Следовательно, тестируемый химагент проявил мутагенные свойства, зафиксированные во всех тестах. С учётом данного обстоятельства

можно сделать вывод о том, что триметилфосфат является универсальным мутагеном.

Исходя из представленных данных, следует, что основу развития мужского бесплодия индуцируемого триметилфосфатом составляет генетический фактор.

Общеизвестно, что в процессе оплодотворения гаметы с искаженным генетическим кодом, доходя до яйцеклетки, образуют зиготу с изменённой наследственной информацией, в результате чего может наблюдаться снижение фертильности самок, повышенная гибель эмбрионов и/или проявляться тератогенный эффект. Не случайно экспертами ВОЗ подтверждается факт наличия у детей врождённых пороков развития, обусловленных контактом их родителей с мутагенами [13].

В заключение необходимо отметить, что 3-х недельное введение самцам крыс триметилфосфата в дозе 1/50 DL₅₀ обеспечивает надёжную модель абсолютной стерильности животных с установленным механизмом гонадоповреждающего действия.

Наличие данной модели позволит вести целенаправленный поиск лекарственных средств в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на купирование исследуемой патологии.

Выводы. 1. Трёхнедельное внутрибрюшинное введение триметилфосфата в дозе 1/50 DL₅₀ вызывает у самцов крыс стойкий воспроизводимый эффект стерильности.

2. Индуцируемое веществом бесплодие обусловлено мутагенным фактором.

3. Разработанная модель мужского бесплодия может быть использована при скрининге и апробации новых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. *Мастерс У.Г., Джонсон В.Э., Колодни Р.К. Основы сексологии. Пер. с англ. — М.: Мир, 1998. — 692 с.*
2. *Анполиналиев С.А. Общие аспекты мужского бесплодия и современный взгляд на проблему. — М., 2003.*
3. *Yassi. Annalee Basic Environmental Health. — Oxford, New York: Oxford University Press, 2001. — 230 p.*
4. *Аналитический обзор состояния здоровья населения РФ и территорий с неблагоприятной экологической обстановкой. — М.: ЭКОАССПРОФ, 1994. — 28 с.*
5. *Величковский Б.Т., Суравегина И.Т., Циплёнкова Т.Т. Здоровье и окружающая среда. — М.: Экология и образование, 1992. — 158 с.*
6. *Hanna P.J., Kerr J.B. Antifertility activity of trimethylphosphate in male rats // Experienta, 1987. — V. 37. — № 9. — P. 999-1001.*

7. Harbison R.D., Dwivedi C., Evans M. A proposed mechanism for TMPH induced sterility // *Toxicol. and Pharmacol.*, 1976. — V. 35. — № 3. — P. 481-490.

8. Габер Е.С., Данилова А.В., Князева Е.Ф. и др. Сперматогенез и его регуляция. — М.: Наука, 1983. — 232 с.

9. Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И. и др. Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников. — Новосибирск: Наука, 1983. — 195 с.

10. Сапоцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдалённые последствия влияния химических соединений на ор-

ганизм. — М.: Медицина, 1979. — 232 с.

11. Меркурьева Р.В., Судаков К.В., Бонашевская Т.И. и др. Медико-биологические исследования в гигиене. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.

12. Статистика. Учебное пособие / Под ред. проф. М.Р.Ефимовой. — М.: ИНФРА, 2003. — 336 с.

13. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. № 155. Биомаркёры и оценка риска: концепции и принципы. — Женева: МПХБ, ВОЗ, 1996. — 96 с.

Материал поступил в редакцию 18.09.06.

A.A.Maslennikov

MODELING OF MALE STERILITY OF CHEMICAL GENESIS

Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology, Volgograd

Subchronic (3 weeks) intraperitoneal administration of trimethylphosphate at a level of 1/50 LD₅₀ to male rats induces 100% sterility. The mutagenic factor plays a crucial part in the development of male sterility.

УДК 615.849.5+546.49/612.67+577.861[575.113+616.36]615.9:599.323.4

С.Д.Иванов¹, М.П.Собуцкий^{2*}, Е.Г.Кованько¹, С.И.Лютинский²

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ И ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ У КРЫС ПОСЛЕ НИЗКИХ ДОЗ РАДИАЦИОННО-РТУТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

¹ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава,

²ФГОУ ВПО Государственная Академия ветеринарной медицины, С.-Петербург

Молодые (4–5 мес.) и пожилые (15–18 мес.) крысы обоих полов получали с питьевой водой соль ртути в течение 3 мес. до и 1 мес. после однократного рентгеновского облучения. Молодые самки в ранние сроки проявили чувствительность к радиационно-ртутному воздействию, но затем показали лучшее восстановление в сравнении с молодыми самцами и пожилыми самками. Пожилые самцы оказались наиболее резистентными.

Ключевые слова: молодые и пожилые крысы, самцы и самки, радиационно-ртутное воздействие в малых дозах, генотоксические эффекты в лейкоцитах, АЛТ сыворотки крови.

Введение. Значительная часть населения мегаполисов и промышленно-загрязненных регионов подвергается различным повреждающим воздействиям в относительно невысоких дозах. Так как патогенные факторы редко носят изолированный характер, то, как правило, человек подвергается действию комплекса вредных агентов, в частности, химических токсикантов (в том числе, тяжелых металлов), различных физических воздействий (электромагнитного, ионизи-

рующего излучения), патогенных микроорганизмов и т. д. При этом организмы человека и животных разного возраста и пола по-разному могут реагировать на такие повреждающие воздействия факторов окружающей среды и их сочетаний. На основании оценки генотоксических реакций известно, например, что с увеличением возраста у млекопитающих ухудшается репарация ДНК после окислительного стресса [1, 2, 4, 6 и др.]. Вместе с тем, менее изученной и неоднозначной остается роль половых различий при окислительном стрессе, в частности, при дей-

* Фрагмент диссертационной работы

ствии ионизирующей радиации. В связи с этим задачей настоящей работы явилось выявление в модельных экспериментах с использованием генотоксических и гепатотоксического показателей половых различий у млекопитающих в реакциях молодых и пожилых организмов после сочетанных радиационно-химических воздействий в низких дозах.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах обоих полов разводки питомника ЦНИРРИ Росздрава. Исследовали животных молодого (4–5 мес.) и пожилого (15–18 мес.) возраста в начале эксперимента. Животные были разделены на 16 групп (табл. 1).

Таблица 1

Количество животных по группам

Группа животных	Воздействие			
	интактные крысы	введение ртути	облучение	введение ртути + облучение
Молодые самцы	14	13	15	15
Пожилые самцы	13	7	19	18
Молодые самки	12	15	16	20
Пожилые самки	14	5	14	20

Животные получали с питьевой водой соль ртути $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ («ЧДА», «Реахим», РФ) в концентрации 1 мкг/л в расчете на металл в течение 3 мес. до и 1 мес. после однократного облучения рентгеновскими лучами в дозе 25 сГр на аппарате РУМ-17 (напряжение 200 кВ, ток 15 мА, фильтр 2 Cu + 1 Al; мощность поглощенной дозы 16 сГр/мин в центре объекта).

Пробы крови получали прижизненно из хвостовой вены животных дважды: через 24 ч после рентгеновского облучения (для оценки ранних пострadiационных реакций) и через 1 мес. после облучения (для оценки восстановления после радиационно-химического воздействия).

Были исследованы такие гематологические параметры, как общее количество лейкоцитов и число отдельных фракций белых клеток крови, с помощью стандартных методов – камеры Горяева и окраски мазков крови фиксатором-красителем (эозин-метиленовым, типа Лейшмана).

Генотоксические эффекты в лейкоцитах оценивали на основании изменений содержания и структуры ДНК белых клеток крови с использованием флуоресцентных красителей, как описано ранее [3]. Вкратце, содержание ДНК лейкоцитов, выраженное в виде индекса ДНК (ИД), определяли как отношение концентрации ДНК (мкг/мл) к количеству лейкоцитов в 1 мл крови.

Для измерения концентрации ДНК использовали флуоресцентный краситель 4',6-диамидино-2-фенилиндол – (ДАФИ) (фирмы «Serva», Германия) в конечной концентрации 0,2 мкг/мл. В качестве стандарта использовали соничированную ДНК тимуса телят (фирма «Serva», Германия). Значение ИД лейкоцитов периферической крови интактных крыс принимали соответствующим диплоидному (2с) содержанию ДНК белых клеток крови. Если значение ИД было меньше 2с, то считали, что число клеток, имеющих количество ДНК меньше диплоидного, увеличено за счет апоптозной гибели ДНК содержащих клеток крови. Увеличение величины ИД было обусловлено повышением количества клеток с анеуплоидным и тетраплоидным содержанием ДНК. Изменения величин ИД были верифицированы путем параллельного анализа отдельных проб путем проточной цитометрии.

Для характеристики изменений структуры ДНК лейкоцитов крови крыс применяли двухпараметровый флуоресцентный анализ степени суперспирализации ДНК нуклеоидов, включающий использование интеркалятора – бромид этидия (фирма «Sigma», США) и неинтеркалирующего ДНК-лиганда – ДАФИ. Этот двухпараметровый показатель вычисляли в виде коэффициента относительной флуоресценции (КОФ), представляющий отношение флуоресценции нуклеоида, окрашенного этидием бромидом в конечной концентрации 4 мкг/мл, к величине флуоресценции ДАФИ-окрашенного нуклеоида. Возрастание величины КОФ свидетельствовало о повышении доступности субстрата к интеркалятору, т. е. отражало снижение степени суперспирализации ДНК нуклеоидов, в частности, при возникновении разрывов цепей ДНК, а уменьшение величины показателя КОФ отражало компактизацию структуры полинуклеотида.

Все измерения флуоресценции проводили на флуоресцентном спектрофотометре «Model-850» (фирма «Hitachi», Япония).

Для оценки функционального состояния органов-мишеней ртутных воздействий – печени и почек через 2 мес. после облучения в сыворотке крови крыс на биохимическом анализаторе-фотометре «Statfax 1904 Plus» (фирмы «Awareness Technology», США) определяли активность фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацию мочевины, соответственно.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. У молодых самцов через 24 ч после облучения не выявлено изменений числа лейкоцитов между подопытными

Таблица 2

Цитологические и биохимические показатели лейкоцитов крови молодых самцов крыс после радиационно-ртутных воздействий

Время после облучения	Группа животных	Лейкоциты	ИД	КОФ
24 часа	Интактный контроль	10,8±1,2	9,7±0,5	1,85±0,14
	Введение ртути	10,9±1,2	14,7±0,8***к	1,82±0,16
	Облучение	9,9±0,9	13,3±0,7***к	1,86±0,14
	Ртуть + облучение	9,4±0,5	13,6±0,5***к	1,61±0,08
30 суток	Интактный контроль	9,9±0,6	9,7±1,1	1,46±0,10
	Введение ртути	17,4±2,5**к	7,5±0,7	1,49±0,10
	Облучение	10,2±0,7*р	7,2±0,5*к	1,58±0,11
	Ртуть + облучение	10,3±0,7*р	12,3±1,1 *р,*о	1,37±0,11

Примечание. Здесь и в табл. 3–6 знаками *, **, *** помечены значения, достоверно отличающиеся ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно) от контроля (к), облучения (о), ртути (р) и ртути с облучением (р+о) в этот же срок исследования

группами, но к 30 суткам пострадиационного периода было обнаружено 75%-повышение количества лейкоцитов в группе животных, получавших соль ртути, по сравнению с интактным контролем (табл. 2). Анализ лейкоцитарных формул показал, что это повышение было обусловлено, в основном лимфоцитами крови, а в группе животных после сочетанного воздействия, несмотря на то, что общее количество лейкоцитов оставалось на уровне интактного контроля, через месяц было выявлено снижение числа гранулоцитов на 27% ($p < 0,05$).

Через 24 ч после облучения было выявлено возрастание ИД (на 37–52%) во всех подопытных группах крыс, по сравнению с группой интактного контроля, но через месяц после радиационного воздействия ИД в подопытных группах крыс достоверно отличался от значений в группе животных интактного контроля только в облученном контроле. Величина ИД в группе комбинированного воздействия была повышенной лишь в сравнении с группой контрольного облучения (на 70%) или в сравнении с крысами, которым вводили ртуть (на 64%).

Достоверных изменений величины КОФ ДНК в ходе эксперимента у молодых самцов выявлено не было.

Сочетанное воздействие на молодых самцов соли ртути и облучения и действие этих факто-

ров по отдельности через 2 месяца после облучения приводило к повышению активности фермента АЛТ на 32–62% в сравнении с уровнем показателя в группе интактного контроля (табл. 3).

Измерение концентрации мочевины в сыворотке крови выявило 18%-снижение показателя только у молодых самцов в группе сочетанного воздействия в сравнении с крысами интактного контроля ($p < 0,01$). Во всех остальных группах различий с контролем выявлено не было (данные не приведены).

У пожилых самцов в ранние сроки после облучения достоверных отличий в реакциях на малые дозы радиационно-ртутных воздействий выявлено не было по сравнению с контрольными крысами ни по цитологическим, ни по биохимическим показателям (см. табл. 4). Через месяц после облучения были выявлены достоверные различия лишь между величинами КОФ ДНК группы животных, подвергнутых только облучению, в сравнении с показателем группы животных, которым вводили соль ртути. Таким образом, пожилые самцы крыс оказались менее чувствительными к исследуемым повреждающим воздействиям в сравнении с молодыми согласно исследованным цитологическим и молекулярно-клеточным критериям.

Через 2 мес. после облучения действие ртути и радиации привело к достоверному повыше-

Таблица 3

Изменения активность фермента АЛТ (МЕ) в сыворотке крови крыс через 2 месяца после радиационно-ртутных воздействий

Группа животных	Молодые самцы	Пожилые самцы	Молодые самки	Пожилые самки
Интактный контроль	68,4±2,7	77,2±4,0	54,0±7,0	82,8±2,3
Введение ртути	90,2±1,8 ***к	97,9±1,6 ***к	67,0±4,7 ***о	97,0±7,6 *о
Облучение	104,7±13,5 *к	94,8±3,4 **к	124,8±2,5 ***к	133,2±7,3 **к
Ртуть + облучение	110,5±4,2 ***к **р	68,8±4,1 ***р **о	74,3±3,3 *к ***о	105,1±2,1 ***к *о

Таблица 4

**Цитологические и биохимические показатели крови пожилых самцов крыс
после радиационно-ртутных воздействий**

Время после облучения	Группа животных	Лейкоциты	ИД	КОФ
24 часа	Интактный контроль	11,4±0,8	11,6±0,5	1,54±0,09
	Введение ртути	14,8±2,2	11,6±0,7	1,49±0,25
	Облучение	11,4±0,8	12,5±0,7	1,62±0,10
	Ртуть + облучение	10,8±0,6	11,0±0,7	1,56±0,07
30 суток	Интактный контроль	11,3±0,5	11,1±1,2	2,33±0,18
	Введение ртути	12,1±1,8	13,8±2,0	2,03±0,06**о
	Облучение	10,7±0,7	11,2±0,6	2,37±0,06**р
	Ртуть + облучение	10,7±0,8	11,0±1,0	2,08±0,15

нию уровня активности АЛТ относительно показателя интактных животных на 27 и 22%, соответственно (табл. 3). Однако в отличие от молодых самцов в результате сочетанного воздействия повышения активности АЛТ в сравнении с уровнем этого показателя у интактных животных не наблюдалось.

Изменений концентрации мочевины в группах подопытных пожилых самцов в сравнении с интактным контролем не наблюдалось.

У молодых самок через 24 ч после облучения наблюдалось уменьшенное число лейкоцитов в ртутном контроле (до 65%) и при ртутно-радиационном воздействии (до 72%) по сравнению с интактным контролем (табл. 5). При сочетанном воздействии это снижение было обусловлено за счет снижения числа лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов, (на 19, 9 и 30% соответственно, $p < 0,05$). Через месяц общее количество лейкоцитов в группах подопытных животных восстановилось до контрольных значений.

Изменений ИД через 24 ч после рентгеновского воздействия выявлено не было; через месяц в сравнении с интактным контролем наблюдалось снижение более чем на треть ИД в группе контрольно облученных крыс.

Изменение показателя суперспиральной структуры ДНК у молодых самок крыс наблюдалось лишь в ранние сроки после сочетанного воздействия в сравнении с облученным контролем.

Введение ртути в допустимых концентрациях не приводило к значимым изменениям активности АЛТ в сыворотке крови молодых самок крыс (табл. 3). Однако под действием облучения у этих животных наблюдалось более чем 2-кратное повышение активности фермента, тогда как после сочетанных воздействий наблюдалось возрастание ферментативной активности на 37% по сравнению с показателем в группе интактного контроля. Изменений содержания мочевины в сыворотке крови в группах подопытных молодых самок крыс в сравнении с животными интактной контрольной группы не наблюдалось.

У пожилых самок через 24 ч после облучения изменений общего числа лейкоцитов выявлено не было (см. табл. 6), но в группе сочетанного воздействия количество моноцитов было снижено на 40% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями этого показателя у интактных крыс. Через месяц после облучения наблюдалось достоверное повышение (на 33%) общего количества лейкоцитов у животных подвергнутых комбина-

Таблица 5

**Цитологические и биохимические показатели крови молодых самок крыс
после радиационно-ртутных воздействий**

Время после облучения	Группа животных	Лейкоциты	ИД	КОФ
24 часа	Интактный контроль	15,4±1,3	11,3±0,9	1,73±0,17
	Введение ртути	10,0±0,3***к	13,1±1,3	1,59±0,06
	Облучение	12,1±1,2	11,1±1,2	2,11±0,20
	Ртуть + облучение	11,1±0,7*к	13,8±0,9	1,61±0,11*о
30 суток	Интактный контроль	10,4±0,8	11,3±1,3	1,37±0,07
	Введение ртути	8,7±0,8	12,3±1,2	1,18±0,09
	Облучение	10,3±0,4	7,0±0,4**к	1,43±0,12
	Ртуть + облучение	10,3±0,5	11,7±0,6*о	1,36±0,08

рованному воздействию в сравнении с интактными животными. Это повышение было обусловлено, в основном, лимфоцитарной фракцией белых клеток крови.

Изменений ИД в ранние сроки после облучения у пожилых самок крыс обнаружено не было, но они были выявлены через 1 месяц и заключались в снижении данного показателя лишь в группе контрольно облученных животных.

В ранние сроки после облучения наблюдалось повышение показателя структуры ДНК в группах контрольного введения ртути или облучения в сравнении с интактными животными, но не в группе сочетанного воздействия, где величина показателя КОФ снижалась по сравнению с облученным контролем. Через месяц было отмечено снижение величины КОФ ДНК во всех группах крыс относительно значений у интактных животных; наиболее низкие значения были получены в группе животных подвергнутого комбинированному воздействию.

Через 2 мес. после облучения у пожилых самок крыс наблюдалось увеличение активности АЛТ более чем на 60%, а также после сочетанных воздействий (возрастание примерно на 27% относительно интактного контроля) (табл. 3). Эти изменения были аналогичны реакциям, происходившим и у молодых самок крыс, но они были менее выражены.

Увеличения концентрации мочевины в сыворотке крови подопытных групп пожилых самок крыс в сравнении с животными интактного контроля не наблюдалось.

Введение крысам соли ртути в допустимой концентрации оказало большее влияние на молодых и пожилых самцов (судя по повышенной активности АЛТ), а также на пожилых самок крыс (изменялись показатели структуры ДНК). После 3-месячного ртутного воздействия у молодых самцов наблюдалось достоверное повышение ИД, а в остальных группах крыс после длительного ртутного воздействия можно заметить лишь

тенденцию к повышению величины содержания ДНК лейкоцитов. Эти результаты согласуются с результатами оценки генотоксичности ртути изложенными De Flora и соавторами [5]. Авторы отмечают, что соединения ртути часто оказывают кластогенные эффекты у эукариот, опосредованные путем связывания SH-групп, и действуют, как ингибиторы веретена, приводя таким образом к анеуплоидии и/или полиплоидии – эффекту наблюдавшемуся в настоящей работе в виде повышения показателя ИД. Под действием химического токсиканта наблюдалось первоначальное снижение количества лейкоцитов (статистически наиболее выраженное у молодых самок), но в дальнейшем в этой группе крыс происходило повышение количества лейкоцитов до значений интактных животных, а у молодых самцов до более высоких значений. Таким образом, на основании измерившихся показателей можно сделать заключение, что, в общем, к действию ртути в малых дозах наиболее устойчивыми оказались молодые самки.

В ранние сроки после рентгеновского воздействия на крыс, не получавших соль ртути, у молодых самцов (в отличие от пожилых) наблюдалось повышение ИД, а у пожилых самок (в противоположность молодым) отмечалось увеличение величины КОФ ДНК по сравнению с показателями интактных крыс. Данные об изменении структуры ДНК согласуются с ранее полученными результатами других авторов, которые показали, что после облучения в мозге старых крыс в сравнении с молодыми животными тормозится медленная фаза репарации ДНК [7]. Полагают, что это обусловлено снижением степени доступности некоторых ферментов репарации к повреждениям в ДНК [2]. Через 1 месяц после облучения наблюдалось снижение ИД у молодых крыс обоих полов и пожилых самок (связанное с усилением апоптоза лейкоцитов). Активность АЛТ возрастала во всех группах крыс. Следовательно, относительно более устойчивыми к

Таблица 6

**Цитологические и биохимические показатели крови пожилых самок крыс
после радиационно-ртутных воздействий**

Время после облучения	Группа животных	Лейкоциты	ИД	КОФ
24 часа	Интактный контроль	12,6±1,0	11,7±0,9	1,87±0,08
	Введение ртути	12,9±1,9	12,1±0,8	2,76±0,23**к
	Облучение	13,2±1,2	9,4±0,9	3,32±0,43**к
	Ртуть+облучение	12,8±0,8	15,1±0,7	2,24±0,16*о
30 суток	Интактный контроль	10,6±1,1	11,7±1,0	1,98±0,06
	Введение ртути	11,9±1,7	12,5±0,6	1,23±0,08***к
	Облучение	11,8±1,1	8,6±0,7*к	1,41±0,16**к
	Ртуть+облучение	14,1±1,04*к	13,4±0,7*о	1,10±0,12***к

действию низких доз рентгеновского излучения оказались пожилые самцы.

Облучение крыс, получавших ртуть с питьевой водой, привело в ранние сроки к повышению ИД у молодых самцов и снижению количества лейкоцитов у молодых самок, происходящее за счет снижения количества клеток во всех трех основных фракциях (гранулоциты, лимфоциты и моноциты). У пожилых самок в это время наблюдалось снижение количества моноцитов и изменения структуры ДНК лейкоцитов крови (вероятно вследствие увеличения числа нерепарированных разрывов в полинуклеотиде). Лишь у пожилых самцов изменений по всем этим параметрам не обнаруживалось. Спустя 30 суток после сочетанных воздействий общее количество лейкоцитов у молодых самок увеличилось до значений интактных животных, а у пожилых самок наблюдался лейкоцитоз, который сопровождался значительной компактизацией структуры ДНК лейкоцитов. В это время у молодых самцов наблюдалось снижение количества гранулоцитов, по сравнению с интактными крысами, и еще сохранялась тенденция повышенной генотоксичности. На основании этих показателей можно утверждать, что более устойчивыми к действию низких доз радиационно-ртутного воздействия являются пожилые самцы.

Биохимические изменения активности АЛТ в сыворотке крови крыс свидетельствовали о том, что функциональные изменения в печени у самок происходили в большей степени после рентгеновского излучения (+130% у молодых и +60% у пожилых), чем в результате введения ртути (+24 и +17%, соответственно), тогда как у самцов влияние облучения и химического токсиканта были примерно равновесными (+53 и +23% — для радиации, и 32 и 27% — для ртути, соответственно). После сочетанных воздействий функциональные изменения в печени в наибольшей степени наблюдались у молодых самцов крыс (+62%), примерно в одинаковой степени у молодых и пожилых самок (+38 и 27%), но практически отсутствовали у пожилых самцов.

Отсутствие повышения концентрации мочевины в сыворотке крови у животных всех по-

пытных групп в сравнении с крысами интактного контроля может свидетельствовать о том, что повреждения почек не происходило. По-видимому, обезвреживающего потенциала печени оказывалось достаточно для нейтрализации повреждающего действия низких доз радиационно-ртутного воздействия.

Закключение. Следовательно, хотя молодые самки в ранние сроки проявили чувствительность к радиационно-ртутному воздействию окружающей среды в малых дозах, но затем они показали лучшее восстановление в сравнении с молодыми самцами и пожилыми самками. Пожилые самцы оказались наименее чувствительными к радиационно-ртутным воздействиям в малых дозах среди исследованных групп животных.

Список литературы

1. **Анисимов В.Н.** Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
2. **Газиев А.И., Малахова Л.В., Фоменко Л.А.** Медленная элиминация поврежденных оснований ДНК печени γ -облученных старых мышей // Докл. АН СССР, 1981. — Т. 257. — С. 725-728.
3. **Иванов С.Д., Кованько Е.Г., Попович И.Г. и др.** Оценка генотоксичности и отдаленных эффектов радиационно-химических воздействий // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999. — Т. 39. — № 4. — С. 418-424.
4. **Cabelof D.C., Raffoul J.J., Ge Y. et al.** Age-related loss of the DNA repair response following exposure to oxidative stress // J. Gerontology, 2006. — V. 61A. — № 5. — P. 427-434.
5. **De Flora S., Beunicelli C., Bagnasco M.** Genotoxicity of mercury compounds. A review // Mutat. Res., 1994. — V. 317. — № 1. — P. 57-79.
6. **Kaneko T., Tahara S., Tanno M., Taguchi T.** Age-related changes in the induction of DNA polymerases in rat liver by gamma-ray // Mech. Ageing Dev., 2002. — V. 123. — P. 1521-1528.
7. **Ploskonosova I.I., Baranov V.I., Gaziev A.I.** PCR assay of DNA damage and repair at the gene level in brain and spleen of gamma-irradiated young and old rats // Mutat. Res., 1999. — V. 434. — P. 109-117.

Материал поступил в редакцию 10.11.06.

S.D.Ivanov¹, M.P.Sobutskiy², Ye.G.Kovanko¹, S.I.Lyutinskiy²

AGE AND GENDER DIFFERENCES IN GENOTOXIC AND HEPATOTOXIC RESPONSES IN RATS AFTER RADIATION AND MERCURY EXPOSURES IN LOW DOSES

¹Central Research Institute of Roentgenology and Radiology

²State Academy of Veterinary Medicine, St. Petersburg

Young (4 to 5 months) and elderly (15 to 18 months) rats of both genders were administered mercury salts with drinking water within 3 months before and 1 months after a single roentgenic irradiation. Young females manifested sensitivity to the radiation and mercury exposure in the early time and then showed a better recovery as compared to young males and elderly females. Elderly males turned out to be most resistant to the radiation and mercury exposure.

УДК 575.224.2.044:546.74

М.Н.Яковлева*, Е.В.Перминова

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЕДИНЕНИЙ НИКЕЛЯ И ВОЗМОЖНОСТИ МОДИФИКАЦИИ НИКЕЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО МУТАГЕНЕЗА В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

*Полярный геофизический институт Кольского научного центра РАН,
Апатиты, Мурманская обл.*

У рабочих, контактирующих с соединениями никеля, установлено статистически значимое превышение уровней сестринских хроматидных обменов (СХО) и ингибирование процессов репарации ДНК в лимфоцитах в сравнении с данными, полученными в контрольной группе.

Прием рабочими витамина А (по 33000 МЕ/сут. в течение месяца) показал высокую антимуtagenную эффективность данного витамина, что выразалось в снижении уровней СХО и оптимизации работы системы репарации. Обнаружены различия в индивидуальной чувствительности рабочих к соединениям никеля и антимуtagenному действию ретинола. Генотоксические эффекты никеля и антимуtagenное действие ретинола подтверждены также в опытах *in vitro* с использованием клеток человека.

Ключевые слова: соединения никеля, сестринские хроматидные обмены, репарация ДНК, антимуtagenез.

Введение. Среди наиболее значимых химических загрязнителей, входящих в перечень приоритетных, важное место занимают некоторые тяжелые металлы и их соединения, в частности, никель [3].

Никель и его соединения, с точки зрения воздействия на здоровье человека, представляют особую опасность, так как согласно классификации МАИР, относятся к канцерогенам I группы [11]. В связи с этим, оценка риска при контакте с соединениями никеля представляется особо актуальной. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно ясны механизмы генотоксического воздействия соединений никеля на клетки человека, и в связи с этим, не разработаны подходы снижения неблагоприятных эффектов никеля и его соединений.

Для снижения уровня повреждений, индуцированных генотоксикантами, могут использоваться антимуtagenны. Среди известных антимуtagenнов, наиболее перспективными, с точки зрения эффективности и безвредности для организма, многие исследователи считают витамины и их аналоги, в первую очередь, витамины А, С и Е, обладающие высоким антиоксидантным действием [2, 14 и др.].

Данная работа посвящена изучению генотоксических эффектов соединений никеля в клетках человека и возможности модификации его мутагенного потенциала витамином А.

Материалы и методы исследования. В качестве биомаркеров эффекта использовали цитогенетический метод определения сестринских хроматидных обменов (СХО) и метод оценки репаративного синтеза ДНК (РС ДНК) в лимфоцитах периферической крови человека. Исследование проводили среди рабочих-добровольцев, занятых в процессе пирометаллургической переработки сульфидных медно-никелевых руд (п. Никель Мурманской области). Приоритетными загрязнителями для данного вида производства, исходя из оценки воздействия на геном, являются соединения никеля.

Путем анкетирования рабочих были получены данные (возраст, стаж работы, вредные привычки, наличие хронических заболеваний, особенности питания и др.), которые по данным литературы могут влиять на степень проявления генотоксических эффектов [16]. Контрольную группу формировали из лиц, профессионально неподвергающихся воздействию химических веществ и проживающих на территории, незагрязненной соединениями никеля (г. Апатиты). Отбор проб крови у добровольцев проводился медперсоналом в гепаринизированные пробирки (Venogect, Бельгия).

Для исследования уровней СХО культивирование лимфоцитов и окрашивание препаратов проводили по стандартной методике [4]. Для индукции РС ДНК в клетках человека применяли соль никеля $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с концентрацией 10^{-4} М и референс-мутаген УФ-

* Фрагмент диссертационной работы

миметик – 4-нитрохиолин-1-оксид (4НХО) с концентрацией $5 \cdot 10^{-6}$ М. РС ДНК определяли жидкостно-сцинтилляционным методом по включению ^3H -тимидина в ДНК клеток. Для подавления репликативного синтеза в культуру вносили оксимочевину. Одновременно с мутагенами вводили ^3H -тимидин ($3,7 \cdot 10^5$ Бк/мл) на 2 часа при 37°C . Клетки осаждали на нитроцеллюлозных фильтрах (1,2 мкм), затем помещали во флаконы со сцинтилляционной жидкостью. Об интенсивности РС ДНК судили по отношению радиоактивности в мутаген-обработанных клетках к радиоактивности в контрольных образцах, измеренной на сцинтилляционном счетчике.

Анализ проб волос на содержание никеля выполняли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной аргонной плазмой.

Полученные результаты обрабатывались с помощью математического аппарата программы Statistica 6.0. Для сравнения выборок и корреляционного анализа использовали непараметрические методы статистики.

В экспериментах *in vitro* использовали фибробласты линии рабдомиосаркомы (RD) и лимфоциты человека. Критериями оценки служили: выживаемость клеток, показатели репликативного (РлС ДНК) и РС ДНК при воздействии соли никеля NiSO_4 в диапазоне концентраций 10^{-4} – 10^{-6} М и γ -излучения (1, 5, 10 Гр) (источник – ^{137}Cs с мощностью дозы 486 рад/мин, установка ГУПОС-800, ИОГен им. Н.И.Вавилова РАН).

Для оценки протекторного действия витамина А *in vitro* использовали водорастворимую форму ретинола ацетата с концентрацией 2 мкг/мл. Витамин с такой концентрацией проявил наилучший протекторный эффект в ранее проведенных опытах [9]. Клетки обрабатывали витамином перед воздействием мутагенов. В контрольных образцах схема опыта была той же самой, но без обработки витамином.

В качестве ингибитора активности цитозольной формы супероксиддисмутазы (СОД) использовали – триэтилтетрамин (ТРИЕН). Клетки обрабатывали ТРИЕНОМ (10–3М) в течение одного часа перед обработкой клеток мутагенами. В контрольных образцах схема опыта была той же самой, но без обработки мутагенами (NiSO_4 или γ -излучение). Для определения достоверности различий экспериментальных данных *in vitro* использовали t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

Результаты и обсуждение. В лимфоцитах рабочих ($n = 13$) уровень СХО составил по медиане 9,7 СХО/клетку, в контрольной группе – 7,7 СХО/клетку. Использование непараметрического U-критерия Манна-Уитни позволило обнаружить статистически значимые различия между уровнями СХО в группе рабочих и контроле ($p = 0,001$). Анализ корреляционной зависимости показал отсутствие связи между количеством СХО и стажем работы в плавильном цехе, возрастом и приемом алкоголя, которые по данным литературы могут влиять на уровни СХО.

Курение модифицировало генотоксические эффекты никеля в сторону повышения уровней СХО у курящих рабочих. Количество СХО в лимфоцитах курящих лиц составило по медиане 10,0 СХО/клетку, в лимфоцитах некурящих рабочих – 8,6 СХО/клетку ($p = 0,04$). Способность курения модифицировать индивидуальную чувствительность была обнаружена в лимфоцитах лиц, контактирующих с диэпоксидбутаном [13]. Известно, что существует индивидуальная чувствительность к факторам курения, связанная с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты детоксикации. Показано, что в лимфоцитах курящих доноров с GSTM1-нулевым генотипом образуется больше СХО, чем в лимфоцитах курящих доноров с GSTM1-положительным генотипом [15].

В тесте по РС ДНК установлено, что у рабочих в 56% случаев наблюдалось ингибирование РС ДНК (значения менее 1,0), индуцированного 4НХО (в контрольной группе – 33%) и в 63% случаев – в опытах с NiSO_4 (в контроле – 31%). Ингибирование репаративной активности в лимфоцитах рабочих, по-видимому, объясняется тем, что соединения никеля, с которыми контактируют рабочие, способны подавлять ДНК-репарацию. Имеются сведения, подтверждающие данное предположение [5, 12].

Для оценки вклада свободнорадикальных механизмов в проявления генотоксических эффектов соединений никеля были проведены опыты с NiSO_4 и γ -лучами, при ингибировании одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД), по нескольким критериям – тесту клеточной выживаемости, определению РС ДНК и РлС ДНК в клетках человека. При этом наблюдались аналогичные результаты: усиление цито- и генотоксических эффектов обоих мутагенов при ингибировании активности СОД [8].

γ -Радиация – мутагенный фактор с известным механизмом действия – индукцией свобод-

норадикальных процессов. Аналогичные результаты, полученные в опытах с γ -лучами и NiSO_4 , могут свидетельствовать о наличии общих путей повреждающего действия для этих генотоксикантов. Очевидно, гиперпродукция супероксидного радикала, вызванная ингибированием СОД, усиливает цитотоксичные свойства использованных мутагенов. При этом не исключено, что могут запускаться новые пути образования активных форм кислорода (АФК) — гидроксильного радикала, пероксида и других АФК, обладающих генотоксическими свойствами [12]. Данное предположение согласуется с результатами экспериментов, в которых клетки обрабатывались супероксидгениерирующей системой, при этом повышение уровней структурных перестроек хромосом предупреждалось введением СОД в культуральную среду [6].

В экспериментах *in vitro* по изучению влияния витамина А на выживаемость фибробластов при воздействии сульфата никеля и γ -излучения было выявлено протекторное влияние ретинола, что выражалось в снижении цитотоксических эффектов обоих использованных мутагенов. Кроме того, предобработка клеток ретинолом повышала уровень репликативного синтеза ДНК, сниженного воздействием соли никеля. По-видимому, стимуляцию репликативного синтеза ДНК ретинолом в клетках, обработанных солью никеля, можно объяснить тем, что ретинол, задерживая пресинтетическую фазу клеточного цикла, приводит к накоплению клеток, затем начинается репликация ДНК и обнаруживается стимуляция синтеза ДНК за счет увеличения числа клеток. Это предположение согласуется с данными других исследований [11].

Анализ модифицирующего действия ретинола на РС ДНК выявил общую закономерность как для NiSO_4 , так и для γ -радиации, которая

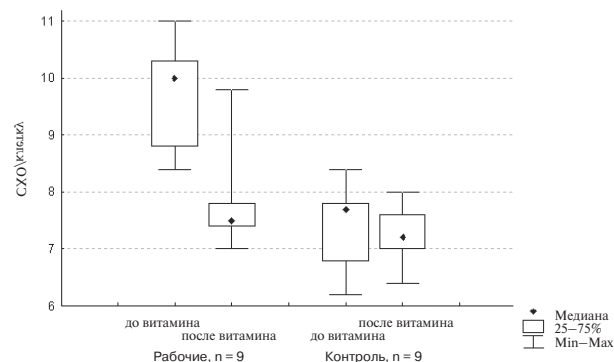


Рис. Влияние приема витамина А на формирование СХО в лимфоцитах рабочих и лиц контрольной группы

выражалась в снижении ретинолом индуцированной мутагенами репарации ДНК.

Результаты экспериментов по изучению антимутагенного потенциала витамина А, в том числе собственных, и эффективность его применения среди рабочих, контактирующих с мутагенными соединениями кадмия и молибдена [7], послужили основанием для использования данного витамина среди рабочих, для которых ранее были получены цитогенетические данные.

Рабочие и контрольная группа принимали витамин А (ретинола ацетат, СП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) по одной капсуле (33000 МЕ) ежедневно в течение одного месяца. Дозы витаминов определяли на основании ранее полученных результатов эпидемиологических и экспериментальных исследований [1, 7].

Сравнительный анализ показал, что количество СХО в лимфоцитах рабочих после приема ретинола достоверно уменьшилось ($p = 0,01$), в целом, на 25%, достигнув контрольных значений 7,5, что показано на рисунке.

Прием витамина А оказал также оптимизирующее действие на систему репарации — от стимуляции репарации ДНК до ингибирования при относительно высоком исходном уровне РС ДНК. Это объясняется тем, что ретинол стабилизирует структуру молекулы ДНК, делая ее менее доступной для действия повреждающих факторов. В этом случае небольшое число разрывов будет сопровождаться невысоким уровнем РС ДНК, как было описано в опытах с CdCl_2 [17].

Небольшое увеличение РС ДНК в клетках рабочих после приема витамина, возможно, связано со стимуляцией ретинолом некоторых ферментных систем репарации, обеспечивающих восстановление индуцированных повреждений ДНК.

Изучение индивидуальной чувствительности рабочих к воздействию соединений никеля и антимутагенному действию ретинола показало модифицирующее влияние таких факторов, как курение, содержание никеля в волосах и стаж работы. При этом известно, что различный ответ организма на воздействие повреждающих факторов может быть связан с генетическим полиморфизмом, определяющим различия в индивидуальной чувствительности.

Выводы. 1. Обнаруженное в лимфоцитах рабочих пирометаллургического производства никеля достоверное увеличение частоты СХО в сравнении с контрольной группой и ингибирование репаративных процессов свидетельствуют о генотоксических эффектах соединений никеля при профессиональной экспозиции.

2. Результаты экспериментальных данных *in vitro* показали участие супероксиддисмутазы в защите клеток человека от генотоксической активности соединений никеля и вклад свободно-радикальных механизмов в ДНК-повреждающее действие соединений никеля.

3. Прием рабочими ретинола (33000 МЕ/сут. в течение месяца) сопровождался достоверным снижением уровней СХО, что свидетельствует об антимутагенной активности витамина А, которая подтверждена также экспериментальными данными *in vitro*.

Список литературы

1. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека // Вестник РАМН, 2001. — № 10. — С. 70-76.
2. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). — М.: Медицина, 1998. — 328 с.
3. Курляндский Б.А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 2004. — Т. XLVIII. — № 2. — С. 8-15.
4. Лазутка Ю.С., Лежачий Р.К. Сестринские хроматидные обмены в лимфоцитах периферической крови человека — тест для оценки генотоксичности химических загрязнителей окружающей среды. Метод. указания. — Вильнюс, 1984. — 54 с.
5. Перминова И.Н., Алехина Н.И., Синельщикова Т.А. и др. Формирование сестринских хроматидных обменов и репаративный синтез ДНК у рабочих, контактирующих с соединениями никеля // Генетика. 1997. — Т. 33. — № 4. — С. 556-560.
6. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. — М.: ВИНТИ, 1992. — 161 с.
7. Чопикашвили Л.В. Генетико-гигиенические аспекты воздействий тяжелых металлов (Cd, Co, Mo) на организм человека и животных. Дис. докт. биол. наук. — М., 1993. — 290 с.
8. Яковлева М.Н., Синельщикова Т.А., Перминова И.Н. и др. Роль супероксиддисмутазы в поддержании клеточного гомеостаза при воздействии γ -излучения и сульфата никеля // Радиобиология. Радиоэкология, 2002. — № 42. — № 3. — С. 299-301.
9. Badr F.M., El-Habit O.H.M., Hamdy M. et al. The mutagenic versus protective role of vitamin A on the induction of chromosomal aberration in human lymphocyte cultures // Mutat. Res., 1998. — V. 414. — P. 157-163.
10. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview // Mutat. Res., 1988. — V. 202. — P. 285-306.
11. IARC. Chromium, nickel and welding // IARC Monographs, 1990. — V. 49. — P. 257-445.
12. Kasprzak K.S., Sunderman F.W., Salnikov K. Nickel carcinogenesis // Mutat. Res., 2003. — V. 533. — P. 67-97.
13. Landi S., Frenzilli G., Sbrana I., Barale R. Modulating factors of individual sensitivity to diepoxbutane: sister chromatid exchanges induced *in vitro* in human lymphocytes // Mutat. Res., 1996. — V. 357. — P. 75-82.
14. Odin A.P. Vitamins as antimutagens: Advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action // Mutat. Res. — 1997. — Vol.386. — P.39-67.
15. Rossi A.M., Milillo C.P., Bulleri M. et al. Influence of GSTT1 and GSTM1 genotype on spontaneous chromosomal aberration and sister chromatid exchange frequencies // Mutat. Res., 1997. — V. 379. — P. 79-85.
16. Sram R.J., Binkova B. Molecular epidemiology studies on occupational exposure to mutagens and carcinogens, 1997-1999 // Environ. Health Perspect., 2000. — V. 108. — Suppl. 1. — P. 57-70.
17. Zasukhina G.D. Radioadaptive response in human cells differing in DNA repair // In: Low doses of radiation. — Nova Sci. Publ.: N.-Y., 2000. — P. 77-86.

Материал поступил в редакцию 14.11.06.

M.N.Yakovleva, Ye.V.Perminova

GENOTOXIC EFFECTS OF NICKEL COMPOUNDS AND POSSIBLE MODIFICATION OF NICKEL-INDUCED MUTAGENESIS IN HUMAN CELLS

Polar Geophysical Institute, Kola Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Apatity, Murmansk Region

Workers in contact with nickel compounds showed a statistically significant excess of levels of sister chromatid exchanges (SCE) and inhibition of DNA reparation processes in lymphocytes as compared to data received in the control group. The administration of vitamin A (3300 ME/day during a month) to workers showed a high antimutagenic effectiveness of this vitamin which expressed in the decrease of SCO levels and optimization of the reparation system activity. Differences were found out in individual sensitivity of workers to nickel compounds and retinol antimutagenic effect. Genotoxic effects of nickel and antimutagenic effect of retinol were also confirmed in experiments *in vitro* on human cells.

УДК 613.31:546.48+612.014.46

О.А.Губина*

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАДМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ КРЫС С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ*ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии Россельхозакадемии, Обнинск*

Ежедневное поступление Cd в организм крыс с питьевой водой в виде раствора $Cd(NO_3)_2$ в концентрациях 0,05 и 0,1 мг/л в течение 90 суток приводит к изменению количества эритроцитов, лейкоцитов периферической крови, содержания белка в плазме крови и клеточности органов с различной пролиферативной активностью.

Ключевые слова: крысы, кадмий, эритроциты, лейкоциты, клеточность.

Введение. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами приводит к увеличению мутагенной нагрузки на биоту, а также является фактором, модифицирующим действие других агентов. К числу наиболее опасных загрязняющих веществ относится кадмий. Он обладает высокой общей токсичностью, канцерогенностью, высокой кумулятивной способностью и низкой скоростью выведения из организма [1,2].

При техногенном загрязнении происходит хроническое поступление Cd с пищей и водой в организм млекопитающих [3]. Большинство соединений Cd плохо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и только 1–5% всасывается в кровь. Кадмий выводится из организма через почки, а также с фекалиями, молоком, потом, накапливается в волосах. Основной путь выведения токсиканта – экскреция с мочой, которая зависит от его концентрации в корковом слое почек и составляет 0,01–0,02% в сутки от его общего количества [4].

Ряд факторов, таких как дефицит Ca, Fe, Zn и белка в рационе, усиливают действие Cd на организм млекопитающих. На всасывание металла в ЖКТ также влияют физиологические особенности состояния животных (возраст, пол, беременность и лактация) [5].

Основная масса исследований по оценке биологических эффектов Cd связана с острым и хроническим поступлением элемента в больших дозах (концентрациях) [4,6]. Данные о влиянии малых доз Cd на организм животных практически отсутствуют.

Целью настоящей работы является оценка биологических эффектов Cd при хроническом его поступлении с питьевой водой в организм крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на 45 крысах линии Вистар массой 250 ± 20 г в течение 90 суток. Содержание, питание и уход за животными осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977г. № 755).

Крыс содержали на стандартном рационе фирмы «Мэст» (ГОСТ Р 50258-92). Группы животных (по 15 шт. в каждой) были сформированы по принципу аналогов. 1 и 2-я группы крыс взамен питьевой воды получали раствор нитрата кадмия – $Cd(NO_3)_2$ в концентрациях 0,05 и 0,1 мг/л по иону металла, соответственно; 3-я группа служила контролем. На 30, 60 и 90-е сутки исследования у крыс под нембуталовым наркозом отбирали пробы крови, образцы тканей селезенки, почек и печени.

Ответную реакцию организма животных на хроническое поступление Cd с питьевой водой оценивали по изменению клинико-гематологических и биохимических показателей. Количество лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови определяли в камере Горяева. Содержание белка и белковых фракций в плазме крови – согласно общепринятым методам [7, 8].

Клеточность органов (печень, почки, селезенка) определяли как количество выделенных клеток на миллиграмм ткани. Для этого из средней части органа отбирали кусочек ткани, взвешивали, гомогенизировали с помощью тefлонового пестика в пробирке с небольшим объемом среды для выделения клеток (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM HEPES, 1 mM глюкозы, pH 7,4). Для почек и печени объем среды составлял 2 мл, для селезенки – 4 мл. Гемолиз эритроцитов в суспензии клеток проводили с помощью жид-

* Фрагмент диссертационной работы

кости Тюрка. Содержимое пробирок тщательно перемешивали и через 2 мин отбирали супернатант для подсчёта клеток.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Различия значений считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Определение содержания лейкоцитов в периферической крови подопытных животных выявило снижение их количества уже на 30 сутки исследования. Вместе с тем, только в случае содержания Cd в питьевой воде в концентрации 0,1 мг/л эти изменения были значимы ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 1А). В последующие сроки наблюдения происходило восстановление значений показателя до контрольного уровня.

В отличие от лейкоцитов, количество эритроцитов в периферической крови практически не изменялось, и лишь длительное (в течение 90 суток) поступление в организм крыс Cd с питьевой водой в концентрации 0,1 мг/л приводило к увеличению показателя более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленные изменения гематологических показателей зависели от концентрации Cd в питьевой воде и длительности его поступления в организм, т.е., вероятно, определялись накоплением металла. Суточное поступление Cd в организм крыс при концентрации иона металла 0,05 мг/л составляло около 3 мкг, при концентрации 0,1 мг/л – 6 мкг на 1 кг массы животного, из расчета, что крысы в среднем потребляли 15 мл воды в сутки. Изменения количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови отражали общую реакцию системы кроветворения на действие стресс-агента.

Наиболее типичным проявлением отравления млекопитающих Cd является поврежде-

ние почек. Нарушение адсорбционной функции проксимальных канальцев почек приводит к выведению из организма белков, что может вызывать изменение их содержания в плазме крови.

При хроническом поступлении Cd в организм крыс с питьевой водой отмечали изменение общего содержания белка в плазме крови. В зависимости от концентрации Cd и длительности его поступления в организм регистрировали разнонаправленные изменения показателя. При концентрации 0,05 мг/л не происходило существенного изменения содержания общего белка в плазме крови крыс (рис. 2). Увеличение концентрации в 2 раза вызывало значимое снижение ($p < 0,05$) показателя на 60 и 90-е сутки.

Обнаруженные изменения были обусловлены модификацией фракции α -глобулинов. Анализ процентного содержания фракций белка в плазме крови крыс выявил достоверное снижение количества α -глобулинов в те же сроки наблюдения, что и уменьшение общего содержания белка в плазме крови животных этой группы. Обнаруженные изменения могут быть обусловлены не только нарушением адсорбционной функции почек, но и модификацией синтеза белка в печени.

Известно, что поступивший в организм Cd накапливается в органах и тканях и вызывает морфологические изменения клеток, что, в конечном итоге, приводит к их гибели [9, 10].

В печени подопытных крыс наиболее выраженные изменения клеточности регистрировали при концентрации Cd в питьевой воде 0,1 мг/л (рис. 3А). Достоверное снижение показателя отмечали на 30 сутки исследования у животных обеих групп, на 60-е сутки эта закономерность сохранялась только для большей концентрации Cd ($p < 0,05$).

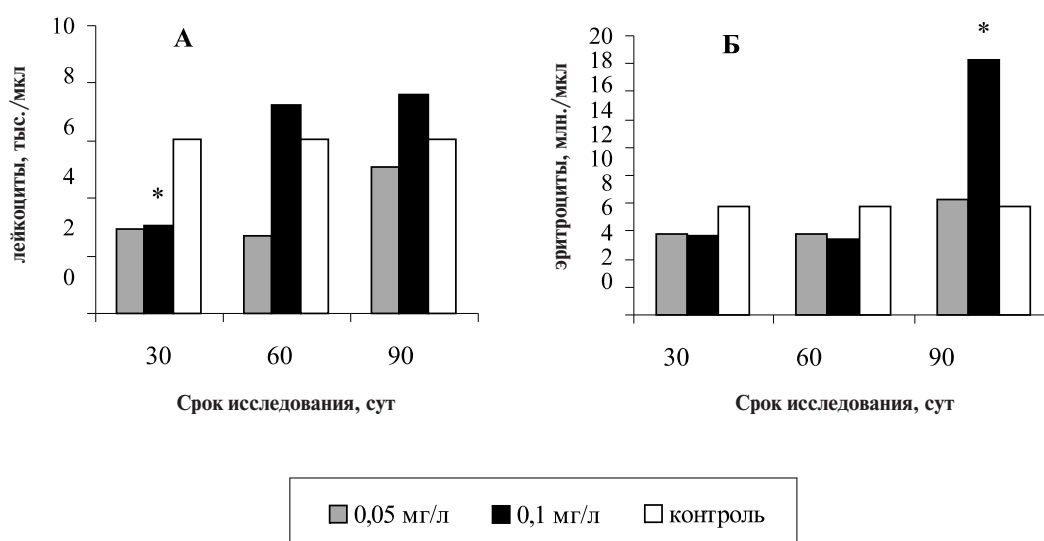


Рис. 1. Количество лейкоцитов (А) и эритроцитов (Б) в периферической крови

Примечание. * – различия с контролем значимы при $p < 0,05$

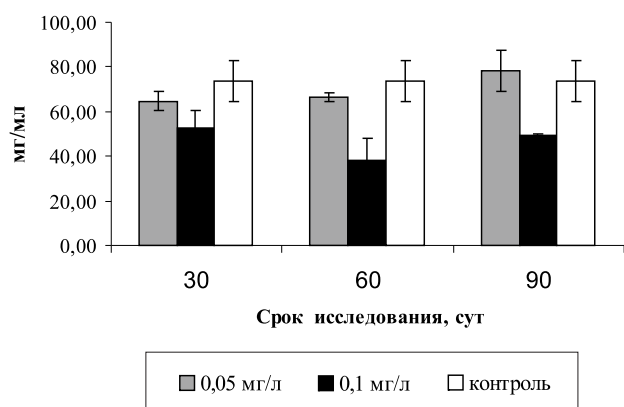


Рис. 2. Содержание общего белка в плазме крови

В почках подопытных животных в течение 60-и суток наблюдения значимых изменений количества клеток не отмечали (рис. 3Б). На 90-е сутки клеточность почек достоверно превышала контрольные значения и не зависела от концентрации Cd, поступающего в организм крыс с питьевой водой.

Изменения клеточности селезенки подопытных крыс обеих групп носили фазовый характер. На 30-е сутки исследования (рис. 3В) отмечали достоверное снижение количества клеток на 52% по сравнению с контролем. На 60 сутки у животных, получавших воду с концентрацией Cd 0,05 мг/л происходило восстановление показателя до уровня контроля, а при поступлении Cd в концентрации 0,1 мг/л клеточность селезенки по сравнению с контролем увеличивалась на 97% ($p < 0,05$).

Таким образом, хроническое поступление Cd с питьевой водой в организм крыс приводило к изменению клеточности печени, почек и селезенки. Наиболее выраженный эффект наблюдали в селезенке. Известно, что при хроническом поступлении Cd с рационом в течение 90 суток исследования, накопление металла в органах происходит в следующем убывающем порядке: почки > печень > селезенка [11]. Селезенка как орган с активно пролиферирующими клетками, по сравнению с медленно пролиферирующими (печень, почки), в большей степени подвергается токсическому действию Cd, и морфологические изменения клеток могут быть выявлены уже при достаточно низких дозах металла. Обнаруженные нами изменения клеточности органов были обусловлены, вероятно, как величиной накопления Cd в органе, так и интенсивностью пролиферативных процессов в них.

Заключение. Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что ежедневное поступление Cd в виде раствора $Cd(NO_3)_2$ с питьевой водой в организм крыс в течение 90 суток приводит к изменению гематологических и биохимических показателей, кле-

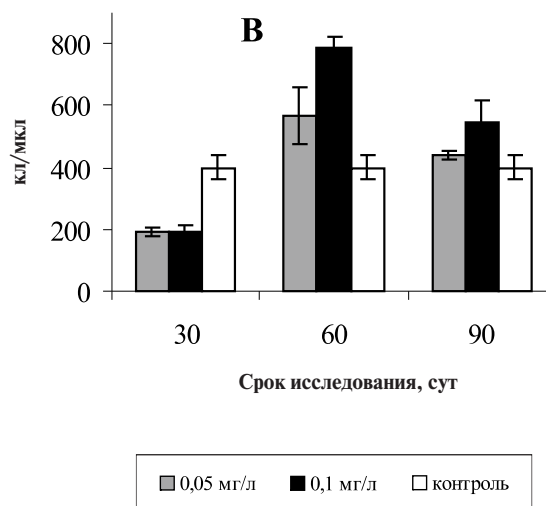
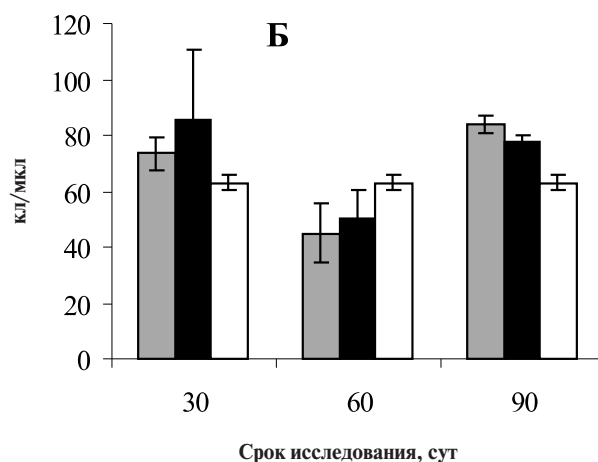
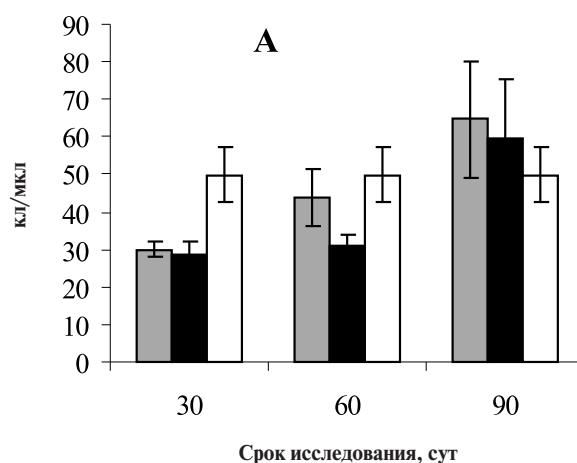


Рис. 3. Клеточность печени (А), почек (Б) и селезенки (В)

точности органов с различной пролиферативной активностью; выявленные изменения определяются как концентрацией Cd в питьевой воде, так и длительностью его поступления в организм.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Калужской области грант № 02-04-96026.

Список литературы

1. *Foulkes E.C. Cadmium: Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin: Springer-Verlag, 1986. — 300 p.*
2. *Lucis O.J., Lucis R., Aterman K. Tumorigenesis by cadmium // Oncology, 1972. — V. 26. — P. 53-67.*
3. *Ковальчук Л.А., Сатонкина О.А., Тарханова А.Э. Тяжёлые металлы в окружающей среде Среднего Урала и их влияние на организм // Экология, 2002. — № 5. — С. 358-361.*
4. *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity. Ed. G.F.Nordberg, R.F.M. Herber and L. Alessio. — Lyon: IARC, 1992.*
5. *Куценко С.А. Основы токсикологии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 716 с.*
6. *Кадмий: Экологические аспекты (Гигиенические критерии состояния окружающей среды 135). — Женева: ВОЗ, 1994.*
7. *Практикум по биохимии / Под ред. Н.П.Мешкова, С.Е.Северина. — М.: Изд-во МГУ, 1997. — 430 с.*
8. *Алейникова Т.Л., Рубцова Г.В. Руководство к практическим занятиям по биологической химии. — М.: Высшая школа, 1988. — С. 20-22.*
9. *Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Пер. с англ.; под ред. Х.Зигель, А.Зигель. — М.: Мир, 1993. — 368 с.*
10. *Elsenhans B., Kolb K., Schumann K. Endogenous metallothionein possibly contributes to the renal accumulation of cadmium // IARC Scientific Publications, 1992. — № 118. — P. 225-231.*
11. *Андреанова Е.Е. Влияние радионуклидов цезия и стронция на токсикокинетику кадмия в организме животных. Автореф. дис. к.б.н. — М., 2004. — 22 с.*

Материал поступил в редакцию 30.10.06.

O.A.Gubina

BIOLOGICAL EFFECTS PRODUCED BY CADMIUM AT ITS CHRONIC UPTAKE BY THE RAT ORGANISM WITH DRINKING WATER

State Research Establishment «All-Russian Research Institute of Agricultural Radiology and Agroecology, Russian Academy of Agricultural Sciences, Obninsk

Every day uptake of Cd by rats in the form of Cd(NO₃)₂ with drinking water at a concentration of 0.05 and 0.1 mg/l during 90 days leads to changes in the amount of erythrocytes, leukocytes in peripheric blood, protein concentration in blood plasma and cellularity of organs having a different proliferative activity.

УДК 615.92:616-093:616.345

Е.А.Белозерова, Н.И.Потатуркина-Нестерова, Е.С.Климов

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ СОЛЕЙ МЕДИ, ЦИНКА И СВИНЦА НА МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЙ БАЛАНС ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск

Проведены исследования микробиоценоза толстой кишки, скорости оседания эритроцитов крови белых мышей (СОЕ), подвергшихся длительному воздействию, соответственно, ионов меди (10 мг Cu²⁺/л), цинка (50 мг Zn²⁺/л) и свинца (0,3 мг Pb²⁺/л) с питьевой водой в течение 90 суток. Выявлены дисбиотические изменения в микрофлоре толстой кишки и другие физиологические отклонения у животных трех групп. Показано, что хроническая интоксикация ионами меди сопровождается изменением картины крови: гемолиз эритроцитов, увеличением СОЭ (скорости оседания эритроцитов). Значения исследуемых показателей в группе мышей, потреблявших свинец с питьевой водой, на 90-е сутки приближались к контрольным значениям.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, микробиоценоз кишечника, толстая кишка, белая мышь, хронический эксперимент.*

Введение. Многогранную роль микробиоценоза кишечника в поддержании гомеостаза организма трудно переоценить. Это подтвержда-

ют результаты многочисленных исследований в области медицины, биологии, биохимии, экологии и токсикологии. Токсичные вещества, по-

падающие в желудочно-кишечный тракт, в первую очередь, нарушают равновесие в сообществе населяющих его микроорганизмов, именно они принимают на себя первый удар токсиканта. Это обстоятельство диктует для целей гигиенического нормирования устанавливать лимитирующий критерий вредности по дисбиотическому эффекту [12]. Тяжелые металлы в настоящее время являются одними из приоритетных техногенных загрязнителей, которые в разных диапазонах концентраций способны оказывать на любой организм общетоксическое, тератогенное, канцерогенное и мутагенное воздействие [1]. Их влияние на процессы метаболизма и различные органы и системы человека, животных и растений всесторонне исследуется [3, 4, 7, 8, 10, 14]. Однако известны лишь единичные работы в области влияния некоторых тяжелых металлов на микрофлору толстой кишки [14]. В настоящей работе изучено влияние длительного поступления в макроорганизм солей цинка, свинца и меди на состояние микрофлоры толстого кишечника белой мыши.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводили на белых беспородных мышцах (самцах) десятидневного возраста. Сульфат меди пятиводный, сульфат цинка семиводный и ацетат свинца растворяли в воде до конечной концентрации по ионам меди – 10 мг/л, цинка – 50 мг/л, свинца – 0,3 мг/л, что соответствовало 10 ПДК (предельно допустимых концентраций) в питьевой воде (СанПиН 2.1.4.1074-01)[1]. Первая группа мышей (далее группа 1) получала раствор сульфата меди пятиводного, вторая группа животных (группа 2) – раствор сульфата цинка семиводного, третья (группа 3) – раствор ацетата свинца. Растворы солей давали мышам вместо питьевой воды в течение 90 суток. Через 20, 40, 60, 70, 80, 90 суток от начала эксперимента у животных определяли количественный и качественный состав микрофлоры кишечника на базе бактериологической лаборатории городской больницы № 1 г. Ульяновска. Наряду с исследованием микрофлоры через 30, 60, 90 дней от начала исследования мышей декапитировали и извлекали внутренние органы. На каждый срок исследования использовали 10 животных из каждой группы. Содержание ионов тяжелых металлов во внутренних органах и собранных фекалиях мышей определяли методом пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии с использованием атомно-флуоресцентного анализатора «Квант-444». Физико-химическое исследование периферической крови мышей проводили в клинико-диагностической лаборатории при детской областной больнице микрометодом Панченкова [2].

Результаты и обсуждение. Результаты исследования дисбиотических изменений микрофлоры толстой кишки мышей, получавших тяжелые металлы с питьевой водой, представлены в таблице.

Первые дисбиотические сдвиги в микробиоценозе кишечника мышей трех контактных групп в разной интенсивности наметились уже на 20 сутки. У животных, получавших ионы выбранных тяжелых металлов в течение 20 дней, наблюдается изменения численности некоторых представителей нормальной флоры толстой кишки, особенно эшерихий и энтерококков.

Клинические проявления дисбактериоза кишечника, наблюдаемые невооруженным глазом (у человека к таковым относят эрозию в углах рта, шелушение кожи и изменение слизистых оболочек, дефицит массы тела и т. д. [6]), и другие физиологические отклонения у большинства подопытных животных в группах 1 и 2 зафиксированы не ранее, чем на 50 сутки эксперимента. У животных группы 1 (мышей, подвергшихся воздействию меди) на 50–60 сутки наблюдали достоверное отставание в росте и массе тела по сравнению с группой контроля $p < 0,05$, множественные некротические повреждения в области хвоста, а также воспаления век (образование рубцов), конъюнктивиты. Регистрируемые повреждения в процессе проведения эксперимента имели необратимый характер, с течением времени некоторые животные слепли.

В первой и второй группах мышей, получавших с питьевой водой сульфат меди и сульфат цинка, соответственно, на 90-е сутки произошло снижение количества лактобактерий до $\lg 5,6 \pm 0,19$ КОЕ/г и $\lg 5,0 \pm 0,12$ КОЕ/г соответственно (в контроле $\lg 8,0 \pm 0,22$ КОЕ/г). Значительно чаще, чем в группе контроля, было зарегистрировано выявление патогенных стафилококков – золотистого и эпидермального (табл.1), а также микробов протей.

В отличие от группы контроля (1%) зафиксировано выявление патогенного стафилококка золотистого у 80% подопытных животных в группах 1 и 2 на 20 –е сутки эксперимента. В третьей группе мышей на 60-е сутки также отмечено наличие стафилококка золотистого у 60% мышей. Обращает на себя внимание совпадение динамики изменения количества стафилококка золотистого в трех группах: количество патогенных микроорганизмов с течением времени возрастает, что свидетельствует о дисбактериозе микрофлоры толстой кишки.

Общий анализ периферической крови мышей показал, что хроническая интоксикация ионами меди сопровождается изменениями картины крови: гемолиз эритроцитов, увеличенная

Результаты бактериальных исследований фекалий лабораторных мышей (lg КОЕ/г *)

Вариант опыта	Срок воздействия, сутки					
	20	40	60	70	80	90
<i>Бифидобактерии, p < 0,05</i>						
Медь	6,0 ± 0,29	6,0 ± 0,31	6,0 ± 0,30	6,0 ± 0,32	6,0 ± 0,42	6,6 ± 0,73
Цинк	6,0 ± 0,35	6,0 ± 0,34	6,0 ± 0,36	5,0 ± 0,38	5,0 ± 0,31	5,0 ± 0,52
Свинец	6,0 ± 0,80	6,0 ± 0,85	6,0 ± 0,79	6,0 ± 0,87	6,0 ± 0,83	6,0 ± 0,81
Контроль	6,0 ± 0,43	6,0 ± 0,80	6,0 ± 0,75	6,0 ± 0,67	6,0 ± 0,55	6,0 ± 0,64
<i>Лактобактерии, p < 0,05</i>						
Медь	8,0 ± 0,17	8,0 ± 0,14	8,0 ± 0,13	7,0 ± 0,17	6,6 ± 0,16	5,6 ± 0,19
Цинк	8,0 ± 0,25	7,0 ± 0,36	6,0 ± 0,41	6,0 ± 0,45	6,0 ± 0,50	5,0 ± 0,12
Свинец	8,0 ± 0,13	8,0 ± 0,19	8,0 ± 0,09	8,0 ± 0,18	8,0 ± 0,20	7,0 ± 0,31
Контроль	8,0 ± 0,09	8,0 ± 0,11	8,0 ± 0,15	8,0 ± 0,14	8,0 ± 0,15	8,0 ± 0,22
<i>Энтерококки, p < 0,05</i>						
Медь	5,0 ± 0,39	5,0 ± 0,36	5,5 ± 0,41	6,3 ± 0,42	6,6 ± 0,46	7,1 ± 0,49
Цинк	7,3 ± 0,33	6,2 ± 0,45	5,7 ± 0,48	5,2 ± 0,41	5,0 ± 0,44	5,0 ± 0,36
Свинец	7,0 ± 0,71	7,0 ± 0,75	6,3 ± 0,63	6,2 ± 0,61	6,7 ± 0,65	6,8 ± 0,67
Контроль	7,7 ± 0,36	7,4 ± 0,39	6,8 ± 0,40	6,8 ± 0,41	6,9 ± 0,41	6,6 ± 0,42
<i>Эшерихии (суммарно), p < 0,05</i>						
Медь	8,4 ± 0,13	7,9 ± 0,14	7,1 ± 0,13	5,9 ± 0,17	5,2 ± 0,19	4,9 ± 0,10
Цинк	7,9 ± 0,18	6,3 ± 0,16	6,3 ± 0,11	5,3 ± 0,10	5,3 ± 0,10	5,2 ± 0,12
Свинец	6,6 ± 0,65	7,7 ± 0,64	9,1 ± 0,68	8,3 ± 0,69	7,7 ± 0,70	6,8 ± 0,65
Контроль	8,5 ± 0,43	8,3 ± 0,40	8 ± 0,41	8 ± 0,44	7,8 ± 0,40	7,1 ± 0,37
<i>Микробы протея, p < 0,05</i>						
Медь	0	2,4 ± 0,09	4,0 ± 0,12	4,0 ± 0,14	5,0 ± 0,12	4,0 ± 0,10
Цинк	6,0 ± 0,16	6,0 ± 0,12	4,0 ± 0,16	4,0 ± 0,16	5,9 ± 0,18	5,0 ± 0,16
Свинец	0	0	4,5 ± 0,37	5,0 ± 0,39	0	0
Контроль	0	0	0	0	0	0
<i>Гемолитическая кишечная палочка, p < 0,05</i>						
Медь	0	0	0	1,8 ± 0,29	3,3 ± 0,39	6,3 ± 0,68
Цинк	0	0	0	0	0	0
Свинец	0	0	0	0	0	0
Контроль	0	0	0	0	1,1 ± 0,11	1,1 ± 0,13
<i>Стафилококки, p < 0,05</i>						
Медь	6,0 ± 0,14	7,2 ± 0,1	6,1 ± 0,17	6,7 ± 0,14	6,6 ± 0,17	6,5 ± 0,15
Цинк	4,5 ± 0,11	5,1 ± 0,15	5,2 ± 0,16	5,2 ± 0,17	6,3 ± 0,17	7,2 ± 0,19
Свинец	0	1,4 ± 0,31	2,5 ± 0,33	1,9 ± 0,25	3,5 ± 0,22	3,6 ± 0,29
Контроль	0	0	0	0	0	0

Примечание. * – колониеобразующие единицы в расчете на 1 г фекалий мышей

СОЕ. Это может происходить при различных поражениях печени [2]. Высокая гепатотоксичность меди и её соединений связана со способностью повышать проницаемость мембраны митохондрий, а также локализацией металла в лизосомах гепатоцитов [5].

У 40% мышей, подвергшихся действию суль-

фата цинка, зарегистрировано опухание яичек и образование рубцов на коже в области ануса. Изъязвление носовой перегородки и некроз тканей хвоста наблюдались у 35% мышей. Регистрируемые повреждения имели необратимый характер. На вскрытии у 10% – признаки острого воспаления желчного пузыря.

В группе 3 (у мышей, получавших с питьевой водой ацетат свинца в концентрации 10 ПДК), в отличие от животных 1 и 2 групп, не наблюдалось таких объективных общетоксических признаков хронического отравления, как уменьшение подвижности, вялость, замедление скорости реакции, выпадение волос, нарушение пищеварения. Известно [5], что из животных белые мыши, наряду с крысами и птицами, наиболее устойчивы к отравлению соединениями свинца. Обращает на себя внимание факт несоответствия динамики численности представителей облигатной микрофлоры толстой кишки. В случае со свинцом после резкого спада численности на 20-е сутки количество микроорганизмов восстанавливается к 90-м суткам почти до контрольных значений. Но у самок, принесших потомство от данных мышей (получавших свинец с питьевой водой), 25% детенышей появились на свет с уродствами (недоразвитая передняя лапка).

Измерения содержания выбранных ионов тяжелых металлов в органах мышей методом атомно-абсорбционной спектрометрии показали, что кумуляция ионов меди и цинка в организме происходит в почках и печени. Содержание свинца в органах и фекалиях мышей не исследовалось по техническим причинам. Однако известно [5], что 90% свинца в организме депонируется в костях, переходя в недоступную форму.

Таким образом, в первой и второй группах с течением времени наблюдаются значительные нарушения в количественном и качественном составе микрофлоры толстого кишечника. Хотя ионы цинка и меди являются необходимыми участниками ферментативных процессов [5], однако, при повышенных концентрациях вызывают изменение соотношения микроорганизмов в составе нормофлоры толстой кишки. В третьей группе к концу эксперимента (на 90-е сутки) значения изученных показателей незначительно отличались от контроля. Возможно, это является следствием адаптации организма белой мыши на длительное воздействие малых доз ацетата свинца. Однако, согласно Осипову А.Н. и соавт. [10], не исключено, что с увеличением времени воздействия может нарушаться равновесие компенсаторно-восстановительных и деструктивных процессов, что может привести к развитию патологии. Полученные результаты исследований дисбиотических эффектов трех групп мышей соответствуют данным О.Ю.Ереминой и др. [7], согласно которым по токсичности при концентрации 10 ПДК выбранные тяжелые металлы можно расположить в ряд: $Cu > Zn > Pb$.

Заключение. Проведенные исследования показали, что длительное поступление меди и цин-

ка с питьевой водой в концентрации 10 ПДК приводит к подавлению нормофлоры и размножению условнопатогенных и патогенных микроорганизмов в составе микробиоценоза толстого кишечника белой мыши и, как следствие, к развитию дисбактериоза. Наиболее выраженные дисбиотические изменения выявлены у животных, получавших с питьевой водой ионы меди в концентрации 10 ПДК. У них наблюдается заметный дисбаланс в ассоциациях условно патогенной микрофлоры. С течением времени к нему присоединяется снижение уровня облигатной микрофлоры – бифидобактерий и лактобактерий, появление видов условно патогенных микроорганизмов, отсутствующих в контроле. Отсутствие выраженных дисбиотических проявлений в группе мышей, получавших ацетат свинца с питьевой водой в концентрации 10 ПДК, по нашему мнению, объясняется тем, что ПДК по свинцу на два порядка ниже таковых по меди и цинку, что, однако, не дает оснований считать её заниженной для человека, т. к. известно [5], что из животных белые мыши – одни из наиболее устойчивых к отравлению соединениями свинца. Хроническая интоксикация ионами меди сопровождается изменениями картины крови: гемолиз эритроцитов, увеличенная СОЕ, что обычно происходит при различных поражениях печени.

Список литературы

1. Бингам Ф.Т., Коста М, Эйхенберг Э. *Некоторые вопросы токсичности ионов металлов*. Пер. с англ. под ред. Х.Зигель, А.Зигель. – М.: Мир, 1993. – 368 с.
2. Бокуняева Н.И., Жевелик Ю.С., Золотницкая Р.П. и др. *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под. ред. проф. Е.А.Кост*. Изд. второе. – М.: Медицина, 1975. – 382 с.
3. Брахнова И.Т. *Токсичность порошков металлов и их соединений*. – Киев: Наука, 1971. – 224 с.
4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.
5. *Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I- IV групп / Под ред. В.А.Филова*. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.
6. *Дисбактериоз кишечника. Протокол ведения больных. Отраслевой стандарт. ОСТ 91500.11.0004-2003*. – М.: Минздрав России, 2003. – С. 5-21.
7. Еремина О.Ю., Баканова Е.И. *Изучение действия солей тяжелых металлов на ферментные системы насекомых на примере пепельного таракана Nauphoeta cirenea // Токсикологический вестник*, 1998. – № 3. – С. 13-17.
8. Забродский П.Ф. *Механизмы токсического действия металлов и их влияние на иммунную сис-*

тему //Токсикологический вестник, 1998. — № 6. — С. 9-15.

9. **Ильин В.Б.** Тяжелые металлы в системе почва-растение. — Новосибирск: Наука. Сиб.отд., 1991. — 148 с.

10. **Осипов А.Н., Рязанов И.А., Сытин В.Д.** Изменения структурно-функциональных показателей клеток системы крови мышей при длительном воздействии свинца и кадмия //Токсикологический вестник, 2001. — № 5. — С. 2-5.

11. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. — М: Минздрав России, 2002. — С. 15-17.

12. **Шеина Н.И., Буданова Е.В.** Оценка микроэкологического дисбаланса кишечника животных при воздействии промышленных микроорганизмов в токсиколого-гигиенических исследованиях // Токсикологический вестник, 2005. — № 5. — С. 23-27.

13. **Фролов Ю.П.** Математические методы в биологии. ЭВМ и программирование. — Самара: Изд-во СамГУ, 1996. — 265 с.

14. **Silver S., Phung Le T.** Bacterial heavy metal resistance: new surprises // Annu. Rev. Microbiol., 1996. — V. 50. — P. 753-789.

15. **Telisman S., Cvitkovic P., Jurasovic J. et al.** // Environmental Health Perspectives, 2000. — V. 108 (1). — P. 45-50.

Материал поступил в редакцию 25.10.06.

Ye.A.Belozerova, N.I.Potaturkina-Nesterova, Ye.S.Klimov

INFLUENCE OF LONG INFLOW OF COPPER, ZINC AND LEAD SALTS ON MICROECOLOGICAL STATE OF THE LARGE INTESTINE IN EXPERIMENT

Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University

Studies were carried out on microbiocenosis of the large intestine erythrocyte, sedimentation rate (ESR) in blood of white mice long exposed to copper ions (10 mg Cu²⁺/l), zinc (50 mg Zn²⁺/l) and lead (0.3 mg Pb²⁺/l) respectively with drinking water within 90 days. Dysbiotic changes in microflora of the large intestine and some other physiological disturbances were found out in all three groups of animals. It was shown that a chronic intoxication by copper ions is followed up by alterations of the blood picture such as hemolysis of erythrocytes, increase of ESR. The magnitudes of indicators under investigation in the group of mice which took up lead with drinking water approximated to control magnitudes by the 90th day.

УДК 615.917'551.1

Е.В.Бубенкова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНИЛИНА

ОАО НИИ «Ярсинтез», Ярославль

Проведено сравнительное токсикологическое исследование 5-ти производных анилина. Рекомендованы гигиенические нормативы для воздуха рабочей зоны.

Ключевые слова: производные анилина и п-толуидина, токсичность.

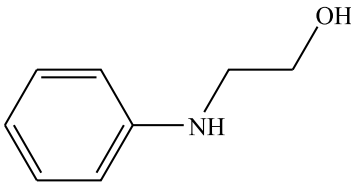
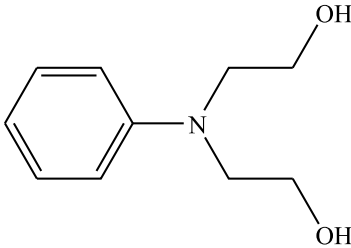
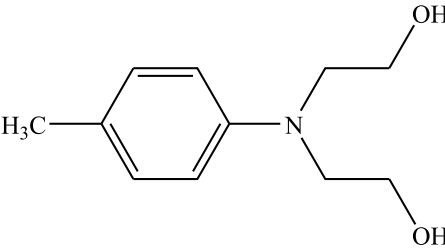
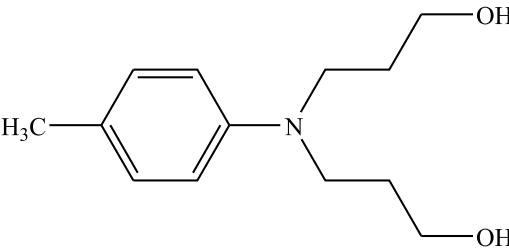
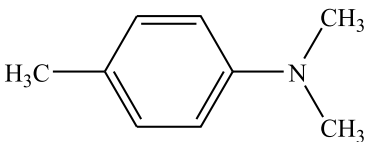
Введение. В настоящее время различные производные анилина нашли широкое применение в промышленности. Достаточно перспективными среди них являются метиланилины (толуидины). Особенно актуально использование некоторых производных этих соединений в органическом синтезе в качестве ускорителей реакции полимеризации аминного типа. Несмотря на достаточно хорошо изученную токсичность анилина и п-толуидина [1–6] сведения о токсических свойствах данных производных отсутствуют.

Цель исследования состояла в изучении токсичности новых производных анилина, выявлении закономерностей токсического действия в ряду структурно близких соединений этого типа и разработки рекомендаций по нормированию в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 5 производных анилина: фениламиноэтанол (ФАЭ), фениламинодиэтанол (ФАДЭ), дигидроксиэтил-п-толуидин (ДГЭПТ), дигидроксипропил-п-толуидин

Таблица 1.

Физико-химические свойства свойства исследуемых производных анилина

Вещество	Эмпирическая формула	Структурная формула	Агрегатное состояние	Молекулярная масса	T _{кип.} , °C T _{пл.} , °C
ФАЭ	C ₈ H ₁₁ O		жидкость	137,18	280
ФАДЭ	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂		твердое вещество	181,23	59
ДГЭПТ	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂		твердое вещество	195,26	41
ДГППТ	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂		твердое вещество	223,32	75
ДМПТ	C ₉ H ₁₃ N		жидкость	135,21	211

(ДГППТ) и диметил-п-толуидин (ДМПТ). Исследуемые вещества являются вторичными или третичными ароматическими аминами содержат в радикалах (кроме ДМПТ) одну или две гидроксильные группы.

Физико-химические свойства исследуемых соединений представлены в табл. 1.

Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах массой 200–250 г, белых мышак-самцах массой 20–25 г, морских свинок массой 400–450 г и кроликах массой 2300–2800 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Острую токсичность веществ определяли путем внутрижелудочного введения исследуемых

веществ крысам и мышам. Для оценки кожно-резорбтивного действия использовали методику Александрова.

Исследование местно-раздражающего и сенсибилизирующего действия проводили на морских свинках. Ингаляционную затравку осуществляли статическим методом на самцах белых мышей при экспозиции 2 часа.

Оценку кумулятивного действия проводили на белых крысах по схеме Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича и по схеме Лима и соавт.

Содержание в крови гемоглобина определяли с помощью гемоглобинометра ГФ-3, лейкоциты и эритроциты подсчитывали в камере Горяева. Содержание хлоридов в моче определяли титро-

Параметры токсичности и опасности ФАЭ, ФАДЭ, ДГЭПТ, ДГППТ и ДМПТ

Параметр	Производные анилина				
	ФАЭ	ФАДЭ	ДГЭПТ	ДГППТ	ДМПТ
<i>DL</i> ₅₀ , мг/кг, в/ж: крысы-самцы мыши-самцы	2830 634	4112 1000	970 650	700 -	980 139
Коэффициент видовой чувствительности	4,46	4,11	1,49	-	7,05
<i>C</i> _{cum}	5,8	10,2	-	-	2,5
Кожно-резорбтивное действие	слабо выражено	не выявлено	не выявлено	не выявлено	резко выражено
<i>Местно-раздражающее действие:</i> - кожа - слизистая оболочка глаза	не обладает умеренно раздражает	не обладает умеренно раздражает	слабо выражено -	не обладает -	слабо выражено слабое
Сенсибилизирующее действие	не выявлено				

ванием нитратом ртути (II), количество белка – с помощью гемоглобинометра ГФ-3. Метгемоглобин определяли по методу Эвелина и Мэллоя на спектрофотометре «Срекол». Функциональное состояние ЦНС определяли по способности суммировать подпороговые импульсы (СПИ).

Расчет *DL*₅₀ осуществляли методом пробит анализа с помощью программы Minitab 14.0. Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Острую токсичность исследуемых продуктов устанавливали при однократном пероральном, статическом ингаляционном и эпикутанном поступлении. Установленные параметры токсичности представлены в табл. 2.

По параметрам острой токсичности в соответствии с классификацией ГОСТ 12.1.007-76 ФАЭ, ФАДЭ, ДГЭПТ, ДГППТ относятся к III-му классу умеренно опасных веществ по величине *DL*₅₀. ДМПТ относится к III-му классу умеренно опасных веществ по *DL*₅₀ для самцов белых крыс и ко II-му классу высоко опасных веществ для самцов белых мышей при внутрижелудочном поступлении (табл. 2).

Клиническая картина интоксикации крыс во многом была однотипной для всех исследуемых продуктов и характеризовалась усиливающимся угнетением, сменяющимся атаксией, ярко выраженной пилоаррекцией и замедлением дыхания. Гибель животных наступала ко вторым суткам после воздействия. Отравление всеми веществами, кроме ДМПТ, приводило к приступам тонических судорог, усиливающихся после внешних раздражений, и переходу животных в боковое положение.

Сразу после введения ДГЭПТ наблюдали пилоаррекцию и нарастающий тремор тела. Через 5 мин после воздействия наступало сильное

возбуждение, парез задних конечностей, сменяющийся беспокойством и переходом в боковое положение с длительными тоническими и клонико-тоническими судорогами, на пике которых и наступала гибель животных.

Несколько отличалась клиническая картина отравления мышей производными анилина: она характеризовалась наличием фазы кратковременного двигательного возбуждения, которое затем сменялось угнетением, и в последствии была сходна с симптомами отравления крыс. При отравлении ФАЭ у некоторых животных наблюдалась ригидность хвоста.

Восстановление состояния у выживших животных происходило на 4–5 сутки и в дальнейшем поведение и внешний вид животных соответствовали норме.

Сопоставление смертельных доз показало отсутствие видовых различий в чувствительности крыс и мышей к действию ДГЭПТ и наличие высокой видовой чувствительности к ДМПТ, ФАЭ и ФАДЭ.

Ингаляционную затравку удалось осуществить лишь парами ДМПТ. Для остальных веществ действующую концентрацию создать не удалось в виду их низкой летучести. При воздействии максимальной концентрации паров ДМПТ (3192 мг/м³) у подопытных животных отмечали выраженные признаки интоксикации в виде адинамии, шаткой походки, слезотечения, затруднения дыхания и отсутствие реакции на внешний раздражитель. Через сутки отмечалась повышенная возбудимость и раздражение верхних дыхательных путей. В последующие дни состояние подопытных животных нормализовывалось, гибели не зарегистрировано.

Кожно-резорбтивного действия ДГЭПТ, ДГППТ и ФАДЭ выявлено не было. Нативный ФАЭ слабо раздражал кожу хвоста, не вызывал

гибели животных, но проявлялось резорбтивное действие, характеризующееся отчетливым угнетением и шаткой походкой после окончания экспозиции. Симптомы отравления сохранялись более суток. ДМПТ по кожно-резорбтивному действию относится ко II разряду по классификации Лойта. Клиническая картина отравления этим продуктом характеризовалась выраженным угнетением, слезоточивостью, гиперемией и последующим некрозом кончика хвоста, сильным тремором тела при попытке передвижения.

Многочисленные аппликации ДГППТ, ФАЭ, ФАДЭ на неповрежденные кожные покровы морских свинок не вызывали видимых изменений в зоне аппликаций, не влияли на толщину кожной складки, животные равномерно прибывали в весе. ДМПТ и ДГЭПТ вызывали в зоне нанесения местные изменения в виде сухости и шелушения кожи. Признаков резорбтивного действия в ходе данного эксперимента обнаружено не было. После прекращения нанесения продуктов клиническое выздоровление животных наступало без применения лечебных мероприятий.

При исследовании местного раздражающего действия ДМПТ на слизистые оболочки глаз кроликов наблюдали болевую реакцию, а через 30 мин – слезотечение и блефароспазм. Резорбтивного действия на организм обнаружено не было. Уже через 1 сутки после опыта наступало клиническое выздоровление. После внесения ФАЭ в конъюнктивный мешок глаза кролика развивался ожог 2-ой степени слизистой век, глазного яблока и роговицы. Изменения прослеживались до 15–20 дней. Внесение 50% масляной суспензии ФАДЭ вызывало химический ожог 1-ой степени конъюнктивы и роговицы. Изменения прослеживались до 10 дней.

Оценку кумулятивных свойств ДМПТ проводили по схеме Ю.С.Кагана, ФАЭ и ФАДЭ – по схеме Лима и соавт. Коэффициенты кумуляции ДМПТ, ФАЭ и ФАДЭ составили 2,5, 5,8 и 10,2 соответственно. Полученные результаты позволяют охарактеризовать ДМПТ и ФАЗ как соединения со слабо выраженными кумулятивными свойствами. Высокий показатель коэффициента кумуляции ФАДЭ позволяет предположить о развивающемся привыкании.

Обследование животных после окончания месячного эксперимента с ДМПТ выявило статистически достоверные изменения: эритропения и лейкоцитоз, а также тенденцию к снижению содержания гемоглобина. В моче – достоверное увеличение хлоридов и тенденцию к возрастанию содержания белка.

После месячного воздействия ФАЭ и ФАДЭ у подопытных животных обнаруживались изменения в ЦНС, о чем свидетельствовало пониже-

ние СПП, а также изменения в системе красной крови, что выражалось в снижении гемоглобина и эритроцитов. Общим в действии ДМПТ, ФАЭ и ФАДЭ явилось достоверное повышение в крови уровня метгемоглобина.

Таким образом, проведенные исследования токсичности данных продуктов позволяют говорить о том, что характер токсического действия изученных соединений весьма близок к анилину и п-толуидину. Из пяти исследованных соединений наиболее токсичным является ДМПТ. Для трех продуктов из пяти (ДМПТ, ФАЭ и ФАДЭ) характерно наличие видовой чувствительности: особенно чувствительны мыши. Показано, что введение в молекулу анилина радикалов, содержащих гидроксильную группу снижает острую токсичность и способность к кожной резорбции. В ряду производных п-толуидина увеличение числа атомов углерода в радикале у атома азота слабо изменяет параметры острой токсичности.

Заключение. Проведенные исследования позволяют рекомендовать для изученных продуктов следующие гигиенические нормативы:

- для паров ДМПТ по аналогии с нормированным п-толуидином предлагается ПДК в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³ с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз»;

- для паров ФАЭ ОБУВ для воздуха рабочей зоны, рассчитанный по формулам, учитывающим токсичность продукта, составляет 0,5–1 мг/м³;

- ОБУВ аэрозоля ФДЭА для воздуха рабочей зоны составляет 0,5–1 мг/м³.

Список литературы

1. **Василенко Н.М.** *Ароматические амины* // В кн.: «Вредные химические вещества. Азотсодержащие ароматические соединения. Справочник» / Под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова. – СПб.: Химия, 1992. – С. 88-242.

2. *Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. Спр. под ред. Н.В.Лазарева и Э.А.Левинной.* – Л.: Химия, 1976. – Т. II. – С. 281-285.

3. **Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А.** *Общие механизмы токсического действия.* – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.

4. *Общая токсикология* / Под ред. Б.А.Курляндского и В.А.Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

5. **Харчевникова Н.В., Жолдакова З.И.** *Соотношения «структура-метгемоглобинообразующая активность» в ряду ароматических аминов* // Гиг. и санитар., 1997. – № 3. – С. 41-44.

6. **Faivre M. et al.** *Methemoglobine toxique pour des derives de l'aniline; paraphloroaniline et paratoluidine (Deux cas)* // Arch. Mai. Prof., 1971. – V. 32. – № 9. – P. 575-577.

Материал поступил в редакцию 10.10.06.

Ye.V.Bubenkova

COMPARATIVE ASSESSMENT OF TOXICITY OF SOME ANILINE DERIVATIVES

Research Institute «Yarsynthes», Yaroslavl

A comparative toxicological study was conducted on 5 derivatives of aniline. As a result of this study, hygienic standards were recommended for workplace air.

УДК 615.917'458.81

Е.Г.Доркина, М.В.Гаврилин, А.Ю.Терехов, Л.Е.Саджая, Ю.А.Огурцов, Е.О.Сергеева

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Микрокристаллическая целлюлоза при длительном применении препятствует увеличению массы тела лабораторных животных за весь период наблюдения. После 2-х месяцев наблюдения проявляются признаки гематотоксичности, выражающиеся в развитии тромбоцитопении, эритроцитопении, уменьшении содержания гемоглобина, ретикулоцитозе и повышении скорости оседания эритроцитов. Следствием этих явлений является уменьшение времени свёртывания крови.

Ключевые слова: микрокристаллическая целлюлоза, гематотоксичность, время свёртывания крови.

Введение. В настоящее время в фармацевтической промышленности широкое применение в качестве вспомогательного средства находит микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), которая вырабатывается, как правило, из хлопкового волокна. Это белый малогигроскопичный порошок, сильно набухающий в водной среде. МКЦ прекрасно прессуется, а затем при попада-

нии в водную среду легко дезинтегрируется. Эти свойства сделали МКЦ практически незаменимой в производстве таблеток. Эффективным является применение МКЦ для получения иммобилизованных сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья. При этом, в ряде случаев, МКЦ по массе составляет основную часть таблетки.

Таблица 1

Динамика изменения массы тела (в г) в условиях хронического эксперимента у крыс, получавших МКЦ

Срок исследования	Интактные животные		200 мг/кг		1000 мг/кг		2000 мг/кг	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Исходный вес	158,8±7,5	198,8±7,1	171,7±5,3	205,0±12,4	220,8±5,3	221,7±8,6	202,5±8,9	208,3±7,6
2 недели	184,4±6,7	228,3±9,6	191,7±6,1	228,3±10,9	213,3±7,2	196,7±6,5	209,2±11,5	214,2±8,2
6 недель	210,6±5,8	252,4±8,2	212,5±7,2	255,8±10,9	217,5±7,6	242,5±11,8	213,3±10,4	235,8±9,9
8 недель	230,2±7,6	275,6±9,5	218,3±8,3	248,3±10,8	227,5±5,8	229,2±8,5	210,8±9,8	237,5±12,2

Таблица 2

Прирост массы тела (в г) у крыс при введении МКЦ в условиях хронического эксперимента

Срок исследования	Интактные		Контроль № 1 (МКЦ, 200 мг/кг)		Контроль № 2 (МКЦ, 1000 мг/кг)		Контроль № 3 (МКЦ, 2000 мг/кг)	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
2 недели	25,6±1,9	29,5±3,2	20,0±4,28	23,3±4,6	-7,5±1,1 P < 0,001	-25,0±3,7 P < 0,001	6,7±1,33 P < 0,001	5,9±1,10 P < 0,001
6 недель	51,8±4,5	53,6±6,1	40,8±6,9	50,8±5,4	-3,3±0,8 P < 0,001	20,8±2,1 P < 0,001	10,8±3,0 P < 0,01	27,5±6,3 P < 0,05
8 недель	71,8±5,1	76,8±5,3	46,7±6,4 P < 0,05	60,0±6,4	4,2±1,7 P < 0,001	8,3±2,5 P < 0,001	8,3±2,1 P < 0,001	29,2±8,0 P < 0,001

Примечание: P – достоверность по отношению к интактным животным

Таблица 3

Некоторые показатели крови экспериментальных животных после длительного применения МКЦ

Показатель	Интактные животные		200 мг/кг		1000 мг/кг		2000 мг/кг	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Гемоглобин, г/л	146,06±1,22	129,14±2,3	144,75±0,52	129,6±2,27	135,21±2,08*	126,12±2,02	135,1±2,83*	122,03±2,86
Гемаокрит, %	69,61±1,11	67,23±0,37	69,11±0,65	62,35±2,51	61,15±2,34	63,35±1,17	55,51±0,99*	54,62±0,49*
СОЭ, мм/ч	0,70±0,1	1,3±0,1	0,9±0,08	1,2±0,1	2,5±0,6*	1,8±0,3	1,5±0,34	3,6±0,3*
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,62±0,02	5,16±0,07	5,41*±0,04 (-4%)	5,12±0,04	5,19*±0,09 (-8%)	5,08±0,05	5,35*±0,06 (-5%)	4,76*±0,02 (-9%)
Средний объём эритроцита, п	124,4	130,3	127,7	121,8	117,8	124,7	103,7	114,7
Среднее содержание Hb в эритроците	25,9	25,0	26,8	25,3	26,0	24,8	25,2	25,6
Ретикулоциты, %	0,28±0,02	0,34±0,02	0,33±0,02	0,56±0,03* (+65%)	0,56±0,02* (+100%)	1,1±0,3* (+223%)	0,66±0,04* (+136%)	1,8±0,8 (+430%)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	613,6±5,7	579,2±10,6	556,3±14,4	507,6±5,2	482,6±7,7*	483,3±16,5*	474,3±26,8* (-23%)	417,8±17,1*
Осмотическая резистентность эритроцитов, %	0,36±0,001	0,37±0,01	0,36±0,02	0,39±0,08	0,32±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01* (-11%)	0,33±0,01* (-11%)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – достоверно по отношению к интактным животным; количество животных в группах равно 12 (6 самок и 6 самцов)

В конце 90 годов прошлого века МКЦ начали активно применять для снижения массы тела. Считалось, что МКЦ способствует увеличению содержимого желудочно-кишечного тракта, тем самым вызывает чувство насыщения и уменьшает аппетит. Кроме того, считалось, что МКЦ приводит к снижению всасывания жиров и холестерина. В это же время МКЦ была зарегистрирована в качестве лекарственного средства. Для приёма МКЦ были установлены дозы 0,3–0,5 г/кг/сутки. В отдельных случаях рекомендовалось принимать до 1 г на кг массы тела в сутки. Особенно широкое распространение МКЦ получила в составе различных БАД к пище. Вместе с тем подробных данных о токсических свойствах МКЦ в доступной литературе нами не обнаружено.

Целью настоящей работы было изучение возможного повреждающего действия МКЦ при длительном применении в соответствии с [1]. В данной работе приведены только сведения о действии длительного применения МКЦ на некоторые гематологические показатели, параллельно оценивали влияние МКЦ на динамику изменения массы тела.

Материалы и методы исследования. В работе использовали МКЦ, соответствующую ФС 42-3728-99. Опыт проводили на белых крысах Wistar. Экспериментальным животным МКЦ один раз в сутки вводили перорально в дозах 200, 1000 и 2000 мг/кг, что соответствует суточным дозам для человека 2,5, 12 и 24 г, соответственно.

По окончании опыта животных декапитировали под наркозом и проводили необходимые гематологические исследования. Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с [2].

Результаты и обсуждение. Как следует из представленных результатов (табл. 1 и 2), влияние МКЦ на массу тела животных в наибольшей степени наблюдали у самок, которые за 8 недель наблюдения набирали вес с меньшей скоростью, чем самцы.

Самки контрольной группы, получавшие МКЦ в дозе 200 мг/кг, не набирали в весе в течение всех 2-х месяцев эксперимента (табл. 2), но отставание в прибавлении веса по сравнению с интактными животными у этих самок было менее выраженным, чем в контрольной группе № 2, а именно: на 74% через 2 недели, на 79% через 6 недель и на 88% через 8 недель. У самок контрольной группы № 3 наблюдали точно такую же ситуацию: в течение 2-х месяцев у них не было достоверного прибавления в весе по сравнению с интактными животными, но отставание в приросте веса у них было менее выраженным, чем в контроле № 2: через 2 недели – на 77%, че-

Таблица 4

Влияние длительного применения МКЦ на содержание в крови лейкоцитов и лейкоцитарную формулу

Показатель	Интактные животные		200 мг/кг		1000 мг/кг		2000 мг/кг	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,02±0,61	4,83±0,55	5,11±0,33	4,33±0,15	4,34±0,18	4,61±0,19	5,11±0,59	4,15±0,43
Эозинофилы, %	1,4±0,2	1,1±0,03	1,3±0,2	1,3±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,2	1,2±0,3
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,3±0,7	3,1±0,4	3,2±0,3	2,7±0,2	2,8±0,5	2,8±0,3	3,0±0,4	3,8±0,6
Сегментоядерные нейтрофилы, %	20,6±1,2	21,2±0,5	21,0±0,7	20,2±0,47	17,2±1,1	19,8±0,6	20,3±0,4	17,5±1,1* (-17%)
Лимфоциты, %	68,9±0,7	68,0±0,6	67,7±1,3	69,3±0,7	72,2±1,7	69,8±0,7	69,0±1,1	72,5±1,3* (+7%)
Моноциты, %	6,8±0,1	6,8±0,3	6,83±0,3	6,66±0,4	6,66±0,2	6,5±0,6	6,33±0,5	4,5±0,2* (-34%)

Таблица 5

Влияние длительного применения МКЦ на показатели процесса свертывания крови у самок

Показатель	Интактные животные	200 мг/кг	1000 мг/кг	2000 мг/кг
T ₁ , сек	70,1±11,8	51,2±6,6	57,8±8,52	64,3±9,09
T ₂ , сек	273,0±29,0	223,5±11,1	232,8±10,8	274,3±32,2
T, сек	206,7±29,6	180,2±9,1	175,2±6,4	180,1±23,5
V ₁ , отн. ед.	4,3±1,4	3,75±0,5	8,3±1,3	4,3±1,5
V ₂ , отн. ед.	6,3±1,2	10,5±1,2	7,5±0,6	6,75±1,8
V ₃ , отн. ед.	6,3±0,6	7,7±1,0	5,5±0,644	7,0±1,4
V _{ср.} , отн. ед.	5,7±0,8	7,3±0,2	7,1±0,404	6,0±1,4

Примечание. Здесь и в табл. 6: T₁ – начало свертывания крови; T₂ – окончание свертывания крови; T – продолжительность времени свертывания крови; V₁, V₂, V₃, V_{ср.} – скорость свертывания крови соответственно на 1, 2, 3-ей минутах и средняя скорость

Таблица 6

Влияние длительного применения МКЦ на показатели процесса свертывания крови у самцов

Показатель	Интактные животные	200 мг/кг	1000 мг/кг	2000 мг/кг
T ₁ , сек	83,2±8,6	55,8±4,0 P < 0,05	63,5±8,34	48,2±6,3 P < 0,05
T ₂ , сек	290,5±31,0	237,8±18,6 P > 0,05	228,5±28,2	186,6±9,8 P < 0,01
T, сек	210,4±31,8	184,6±12,0	180,8±23,4	140,3±7,74 P < 0,05
V ₁ , отн. ед.	4,3±0,2	5,8±0,4 P < 0,05	4,2±0,7	6,4±1,1
V ₂ , отн. ед.	6,0±1,4	7,2±1,8	9,75±1,7	8,8±1,8
V ₃ , отн. ед.	8,5±0,6	8,5±1,2	6,0±1,5	8,8±1,8
V _{ср.} , отн. ед.	6,3±0,8	7,2±0,6	6,7±0,8	8,0±1,5

рез 6 недель – на 49%, через 8 недель – на 62%, т. е. в меньшей степени, чем у самок.

Наиболее значительным оказалось влияние длительного применения МКЦ (8 недель) на некоторые показатели крови. Полученные результаты представлены в табл. 3–4. Как следует из представленных результатов, длительное применение МКЦ в дозе 200 мг/кг не повлияло на исследуемые показатели. Увеличение экспериментальной дозы до 1000–2000 мг/кг привело к оди-

наковому и достоверному по отношению к интактной группе снижению уровня гемоглобина, причём для самок снижение было более заметным.

При воздействии дозы 2000 мг/кг и у самцов и у самок наблюдали уменьшение гематокрита, которое, по-видимому, связано с уменьшением среднего объёма эритроцита. В связи с тем, что эти изменения не были критическими их достаточно трудно интерпретировать. Например,

снижение концентрации гемоглобина возможно при гипергидратации, при этом наблюдается и снижение уровня гематокрита. Однако уменьшение среднего объёма эритроцита, свидетельствует об обратном. В данном случае можно вести речь о симптомах гемолитической анемии. В пользу такого предположения говорит тот факт, что в группах животных, получавших МКЦ в дозах 100 и 2000 мг/кг, наблюдали ретикулоцитоз и тромбоцитопению.

Кроме того, у экспериментальных животных, получавших МКЦ в дозах 1000 и 2000 мг/кг, наблюдалось увеличение СОЭ. Как известно, скорость оседания эритроцитов увеличивается при эритропении, что хорошо коррелируется с другими показателями.

Анализ результатов влияния применения МКЦ на лейкоцитарную формулу крови показал, что длительное применение данного соединения принципиального влияния на эти показатели не оказало. Только применение МКЦ в дозе 2000 мг/кг вызвало моноцитопению, которая сопровождается незначительной нейтропенией у самок, что может быть следствием угнетения кроветворения. В целом эти изменения не выходят за пределы физиологической нормы.

Существенные изменения со стороны содержания гемоглобина, эритроцитов и ретикуло-

цитов послужили основой для изучения влияния длительного применения МКЦ на показатели свёртываемости крови (табл. 5–6). Как следует из представленных результатов, применение МКЦ у самцов дозозависимо уменьшает время свёртывания крови, у самок данное влияние МКЦ выражено в значительно меньшей степени и может идти речь об определённой тенденции.

Закключение. Проведённые исследования показывают что применение МКЦ способствует уменьшению массы тела. Однако её применение бесконтрольно и в больших дозах может привести к существенным изменениям ряда гематологических показателей. В связи с этим следует рекомендовать лицам, принимающим МКЦ или содержащие её препараты длительное время, периодически контролировать гематологические показатели.

Список литературы

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 41-54.*

2. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – С. 14-41.*

Материал поступил в редакцию 11.10.06.

Ye.G.Dorkina, M.V.Gavrilin, A.Yu.Terekhov, L.Ye.Sadzhaya, Yu.A.Ogurtsov, Ye.O.Sergeyeva

INVESTIGATION OF CERTAIN TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF MICROCRYSTALLIC CELLULOSE IN LONG USE

State Pharmaceutical Academy of Pyatigorsk

When long used, microcrystalline cellulose impedes the growth of body weight of test animals. After 2 month of observation, signs of hemotoxicity were noticed which manifested in the development of thrombocytopenia, erythrocytopenia, decrease of erythrocyte concentration, reticulocytosis and increase of erythrocyte sedimentation rate. The follow-up of this phenomenon is a decreased time of blood coagulability.

9-й Международный форум по галогенированным циклическим углеводородам (HCH) и пестицидам для стран Центральной и Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии

**20–22 сентября 2007 г.
Кишинев, Республика Молдова**

Контактная информация:

Кишинев, MD 2005, ул. Космонавтов 9, офис 614

Тел.: (373 22) 22-68-49

Факс: (373 22) 22-62-54

E-mail: forum.secretariat@moldovapops.md

Website: www.hchforum.com; www.moldovapops.com



УДК

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ

46-й Ежегодный съезд Американского токсикологического общества 25–29 марта 2007 г., Шерлот, США

25–29 марта 2007 г. в Шерлот, Северная Каролина под эгидой Международного союза токсикологов (IUTOX) состоялся 46-й ежегодный съезд Американского общества токсикологов (SOT). В работе съезда принимало участие более 6000 членов SOT и гостей из более, чем 30 стран мира (США, Канады, Мексики, Англии, Франции, Швеции, Испании, Италии, России, Турции, Китая, Индии, Пакистана, Кении, Японии, Нидерландов, Израиля, Бразилии, Германии, Камеруна, Польши, Швейцарии, Египта, Филиппин, Нигерии, Сингапура и др.).

Работа съезда осуществлялась в 66 секциях. Параллельно с секционными и стендовыми сессиями проводились пленарные заседания, круглые столы, симпозиумы, курсы и семинары для молодых специалистов, аспирантов и студентов по тем или иным разделам токсикологии, рынок труда.

Тематика съезда была чрезвычайно разнообразна. Научная программа включала следующие разделы: апоптоз, нейро-, иммуно-, репротоксичность, канцерогенность, мутагенность, оценка наночастиц и нанотехнологий, воздействие токсикантов на эндокринную систему, биологическое моделирование, биомаркеры экспозиции, биотрансформация, оценка риска воздействия факторов окружающей среды, экологические факторы риска при аутизме, здоровье женщин и детей, подходы к решению этических конфликтов в исследовательской деятельности, токсичность металлов, альтернативные методы исследования и экстремизм по отношению к лабораторным животным, отбор моделей кожи для оценки безопасности фармацевтических препаратов кожного действия; генетический полиморфизм, загрязнители атмосферного воздуха и атеросклероз, биологическое моделирование, оценка токсичности пестицидов, стойкие органические загрязнители, моделирование токсичности смесей, генотоксичность и др.

Все заседания начинались в 7³⁰ утра и заканчивались в 19⁰⁰. В первый день на расширенном заседании состоялась церемония вручения наград Американского токсикологического общества и Международного союза токсикологов ученым и студентам за лучшие исследовательские

работы, статьи, популяризацию токсикологии. Традиционно SOT и IUTOX выделяют на конкурсной основе гранты для участия в ежегодных конференциях представителям стран, где токсикология недостаточно развита. В этом году из 65 претендентов участвовать в съезде были приглашены ученые из Перу, Чехии, Нигерии, Египта, Филиппин, Турции, Сингапура. Торжественная церемония вручения наград и грантов очень напоминала церемонию вручения «Оскара».

Огромный интерес участников и гостей съезда вызвал пленарный доклад лауреата Нобелевской премии Марио Молина на тему: «Воздействие человека на атмосферу», в котором были приведены убедительные данные о глобальном росте температуры воздуха на нашей планете, представлены статистические показатели изменения температуры по континентам и результаты их негативного влияния на сельское хозяйство, водные системы, экологические цепи.

На различных секциях прозвучали доклады ведущих университетов и научных центров США, Канады, Японии, Германии, Швеции, Великобритании, Нидерландов, много было представлено докладов, подготовленных исследовательскими центрами крупных фирм, таких как «МЕРК», «ОЛДРИДЖ», «ЗМ», «ДЮПОН», «ПФАЙЗЕР», «ПАЛМОЛИВ», «ПРОКТЕР & ГЕМБЕЛ», «КОЛГЕЙТ» и др. Обращает на себя внимание тесное сотрудничество различных университетов и крупных фирм в разработке токсикологических проблем. Докладчик, представляя материал, обязательно акцентирует внимание на вклад соавторов; в конце выступления благодарит и представляет соисполнителей.

Особое место при проведении ежегодных съездов Американского токсикологического общества занимает выставка, участники которой являются спонсорами съезда. В этом году в ней приняли участие около 2000 фирм и компаний мира по производству лабораторного, аналитического оборудования, научных центров, предлагающих услуги по проведению различных токсикологических исследований.

Х.Х.Хамидулина

Материал поступил в редакцию 10.04.07.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.9 (092 Никитенко)

ТАМАРА КОНСТАНТИНОВНА НИКИТЕНКО к 70-летию со дня рождения и 45-летию научной деятельности

31 мая 2007 г. исполнилось 70 лет со дня рождения начальника лаборатории токсикологических исследований ФГУП ВНИИ химических средств защиты растений, ведущего научного сотрудника ГУ НИИ медицины труда РАМН, кандидата медицинских наук **Никитенко Тамары Константиновны**.

В 1960 г. Т.К.Никитенко закончила 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П.Павлова, 1960–1962 г. работала врачом станции скорой помощи в Могилеве, БССР. В 1962 г. поступила в аспирантуру при НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР (ныне ГУ НИИ медицины труда РАМН). В 1966 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1966–1969 гг. – младший научный сотрудник в отделе токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. 1969–1979 гг. – начальник сектора токсикологии в Московском филиале ВНИИХИМпроект (ныне ЗАО НИЦБЫТХИМ). В 1980–1981 гг. – заместитель координатора (позднее координатор) Проекта СССР/ЮНЕП «Контроль опасности химических веществ для здоровья человека и окружающей среды».

С конца 1981 г. по настоящее время – начальник лаборатории токсикологических исследований ФГУП «ВНИИ химических средств защиты растений».

Работая более 35-ти лет в токсикологических подразделениях вышеуказанных отраслевых институтов Министерства химической промышленности, Т.К.Никитенко всегда была тесно связана с академической наукой, в частности с НИИ медицины труда РАМН, ведущим научным сотрудником которого является с 2003 г.

За время обучения в аспирантуре и последующие годы работы в НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР Т.К.Никитенко – основной исполнитель по экспериментальному обоснованию ПДК в воздухе рабочей зоны различных групп фторорганических соединений



(фреонов, фторированных эфиров, аминов, кислот и др.), что позволило проследить зависимость действия от химической структуры в ряду фреонов и др. групп веществ. Исследования в области гигиенического нормирования далее продолжались по товарам бытовой химии и пестицидам.

С 1981 г., координируя научную и практическую работу по токсикологии пестицидов во ВНИИХСЗР, Т.К.Никитенко совместно с сотрудниками институтов гигиенического и биологического профиля было обосновано с последующим утверждением в установленном порядке несколько сотен гигиенических нормативов химических соединений (пестицидов – действующих веществ, сырья, полупродуктов синтеза) в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, водоемах рыбохозяйственного назначения.

На протяжении примерно 2-х десятилетий осуществлялось тесное сотрудничество с ВНИИГИНТОКС (ныне ЭКОГИНТОКС, Украина), а в настоящее время с ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана по проблеме безопасного применения пестицидов. Т.К.Никитенко принимала участие от ВНИИХСЗР в разработке МДУ в продуктах питания и их рассмотрении на международных заседаниях рабочих групп по линии СЭВ. От Минхимпрома СССР неоднократно участвовала в международных конгрессах по диоксинам.

Работая в проекте СССР/ЮНЕП «Контроль опасности химических веществ для здоровья человека и окружающей среды», Т.К.Никитенко принимала непосредственное участие в подготовке документов по линии Международного регистра потенциально токсичных химических веществ (профиль токсикологических данных, англо-русский глоссарий избранных терминов по профилактической токсикологии, серия «Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ»).

Т.К.Никитенко – автор более 100 научных работ, в том числе монографии «Токсикология фторорганических соединений и гигиена труда в производстве» совместно с А.И.Корбаковой, Е.Н.Марченко, И.Д.Макуловой, 2-х брошюр по токсикологии бензимидазольных соединений и пестицидам для безопасного применения в ЛПХ, 16-ти авторских свидетельств по товарам бытовой химии – раздел токсичность и безопасность применения, соавтор 2-х методических документов по обоснованию ПДУ загрязнений кожи и по безопасному использованию товаров бытовой химии в аэрозольных упаковках.

Наряду с научно-практической деятельностью Т.К.Никитенко ведет большую научно-общественную работу. В течение нескольких десятков лет входила в состав секции «Промышленная токсикология» проблемной комиссии

«Научные основы гигиены труда и профзаболеваний» АМН СССР, в состав Комиссии по дезинфекционным средствам при ВНИДиС (ныне ФГУН НИИ Роспотребнадзора). В настоящее время является экспертом Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Роспотребнадзоре.

Т.К.Никитенко награждена медалью «Ветеран труда».

Сердечно поздравляем Тamarу Константиновну с юбилеем, желаем ей здоровья и дальнейших творческих успехов на благо отечественной науки.

**ГУ НИИ медицины труда РАМН
ФГУП «ВНИИ химических средств защиты растений»**

ИНФОРМАЦИЯ

Современные направления работ по международному сотрудничеству в области химической безопасности, сформулированные на V сессии Межправительственного форума по химической безопасности (сентябрь 2006 г., Будапешт)

В сентябре 2006 г. в Будапеште состоялась V сессия Межправительственного форума по химической безопасности (МФХБ). Форум был учрежден в 1994 г. по рекомендации Конференции ООН по окружающей среде и развитию в 1992 г. в Рио-де-Жанейро в целях направленного содействия международному сотрудничеству в области химической безопасности для решения проблем, записанных в главе 19 «Повестки дня 21 век». МФХБ был создан на Международной конференции по химической безопасности в 1994 г., созванной ЮНЕП, ВОЗ и МОТ. МФХБ отличается широким составом участников, механизмом сотрудничества между правительствами стран-участниц и неправительственными организациями.

На V сессии Форум определил направления развития сотрудничества в области химической безопасности на современном этапе. К этим направлениям, одобренным подавляющим числом участников от 81 страны, 12 межправительственных и 64 неправительственных организаций, относятся следующие.

Наночастицы, наноматериалы, нанотехнология. Предусматривается разработка мер предосторожности в области медицины труда, безо-

пасности потребителей и окружающей среды; содействие созданию национальных регистров и установление пороговых значений, обращение к промышленности о принятии соответствующих добровольных мер самоконтроля при производстве и поставке указанных веществ и материалов.

Устойчивые биоаккумулярующие вещества. Хотя этой проблеме уделяется значительное внимание в международном сотрудничестве на протяжении многих лет, некоторые соединения из указанной группы веществ остаются недостаточно изученными. Было отмечено, что эти вещества подпадают под действие Стокгольмской конвенции по СОЗ. Формулируя эту тематику как тему для рассмотрения на VI Форуме в 2010 г., Форум V предложил исследовать указанные вещества под углом зрения оценки и управления риском. Следует отметить, что эти вещества включены также в проект плана действий Стратегического подхода к рациональному использованию химических веществ в международном масштабе (СПРИХВММ).

Тяжелые металлы – мышьяк, хром, никель, ртуть, синец, кадмий. На Форуме были отмечены усилия, предпринимаемые в целях сниже-

ния рисков, связанных с указанными веществами, ведущими международными организациями по вопросам химической безопасности, включая ЮНЕП, ВОЗ, ЮНИДО, ЮНИТАР, ОЭСР и в рамках СПРИХВММ. Решения Форума содержат обращение к ЮНЕП, ВОЗ и СПРИХВММ сделать приоритетным рассмотрение действий по устранению ущерба, наносимого этими веществами здоровью и окружающей среде, а также к национальным правительствам и региональным организациям снизить риски от их применения.

Замещение опасных веществ и заменители. По данному вопросу были высказаны сомнения в части возможности использования нехимических заменителей и предлагалось ограничить замещение веществами, использование которых создает неоправданные или не поддающиеся регулированию риски.

Утилизация отходов с акцентом на утилизацию быстро устаревающей электронной техники (так называемые E-wastes). Предусматривается обмен опытом по технологиям утилизации быстро устаревающей электронной техники; разработка рекомендаций по вопросам, не включенным в Базельскую конвенцию, например, изделия, срок службы которых истекает.

Комплексные экологические меры по борьбе с вредителями и переносчиками инфекций. Рассматриваются проблемы уменьшения использования химических веществ, загрязняющих почву и подпочвенную воду; возможность использования менее вредных заменителей; оказание помощи производителям сельскохозяйственной продукции, главным образом в развивающихся странах, создание национальных потенциалов для мониторинга и регулирования использования химических веществ в указанной области.

Питьевая вода: загрязнение химическими веществами. Предусматривается разработка стратегии управления качеством воды и мониторинга, содействие созданию потенциала по регулированию качества питьевой воды в развивающихся странах и в некоторых странах с переходной экономикой; повсеместное применение всемирных стандартов на питьевую воду.

Химическая безопасность детских игрушек. Имеется в виду определение потенциально опасных веществ в игрушках и возможность их замены; продвижение исследований, направленных на изучение воздействия химических веществ на игрушки и тем самым на здоровье детей; обмен информацией по химическим веществам, обычно используемым для производства игрушек; создание международных директив по

безопасности игрушек и гармонизация принципов химической безопасности игрушек, отказ от использования общепризнанных токсичных веществ в игрушках, документирование химического состава игрушек и предупреждающая маркировка.

Применение мер предосторожности в контексте химической безопасности. Этот подход применяется при принятии решений в случае неопределенности. В частности, использование более безопасных химических веществ является важным аспектом применения мер предосторожности. Этот подход предполагает наличие надлежащей исследовательской базы, компьютеризированных инструментов и квалифицированного персонала и соответственно может представлять трудности для развивающихся стран и для ряда стран с переходной экономикой, в которых для этих целей больше применяются процессы мониторинга. Международное сотрудничество в данной области предполагает обмен информацией между странами, наращивание потенциала для обеспечения химической безопасности в указанных странах при научно-технической и финансовой поддержке международного сообщества, создание соответствующей нормативной базы.

На повестке дня международного сотрудничества в рамках МФХБ останутся такие вопросы, как безопасность труда и незаконный оборот опасных и токсичных веществ.

Безопасность труда. Внимание будет сосредоточено на химической безопасности и других видах опасности для рабочих-мигрантов; контроле за химической безопасностью на производстве в развивающихся странах и некоторых странах с переходной экономикой.

Незаконный оборот опасных и токсичных веществ. Направление работ будет сосредоточено на выявлении мер по мониторингу и предотвращению незаконного оборота этих веществ; выявлении основных химических веществ, вовлеченных в незаконный оборот; оказании помощи развивающимся странам в предотвращении незаконного оборота опасных веществ, в том числе пестицидов; привлечении и продвижении международного сотрудничества национальных органов, занимающихся данным вопросом.

За последние годы в деятельности международных организаций, занимающихся проблемами химической безопасности, включая МФХБ, эти проблемы все больше пересекаются с проблемами социально-экономического характера. К ним относятся следующие вопросы.

Рациональное использование химических веществ и сокращение бедности. Исходным основанием является связь между нищетой и гигиеной окружающей среды, что связано с использованием дешевых технологий и дешевых химических веществ, в частности пестицидов. Направлениями международного сотрудничества являются сокращения разрыва в условиях труда; сотрудничество Севера – Юга; создание потенциала для рационального использования химических веществ в развивающихся странах.

Решение проблемы сокращения увеличивающегося разрыва между странами в проведении политики по химической безопасности. Указанная проблема была поставлена на III сессии Форума в 2003 г. Ее основанием является трансграничное распространение химических веществ в различных экологических средах. Без решения данной проблемы нельзя достигнуть цели, сформулированной Йоганнесбургским планом выполнения решений Всемирной встречи на высшем уровне по устойчивому развитию в 2002 г., а именно: «добиться к 2020 г., чтобы химические вещества производились и использовались с минимальным вредным эффектом для здоровья людей и окружающей среды». Поскольку уровень рационального использования химических веществ напрямую связан с уровнем экономического развития, указанная проблема в первую очередь касается развивающихся стран и некоторых стран с переходной экономикой и требует значительной финансовой помощи со стороны развитых стран. Ее решение в рамках международного сотрудничества по химической безопасности может осуществляться путем обмена информацией и опытом, компьютерного обеспечения, предоставления доступа к базам данных, наращивания потенциала в области химической безопасности, а также включения аспектов химической безопасности в программы двустороннего и регионального сотрудничества на правительственном уровне.

Информационная система по обмену опытом наращивания потенциала в области рационального обращения химических веществ (ИНФОКАП). Наращивание потенциала имеет ввиду создание национального законодательства по химическим веществам, нормативной базы, соответствующей научной базы, организационной структуры. Система была создана в МФХБ в 2003 г. и пользуется поддержкой Европейского химического бюро (ЕХБ), ОЭСР, ЮНИТАР. Банк данных ИНФОКАП формируется на основе сведений, предоставляемых странами-

участницами, региональными и международными организациями. Для участия в ИНФОКАП страны назначают контактные организации и лиц, отвечающих за представление информации о современном состоянии потенциала в их странах, о проводимых и планируемых мероприятиях по повышению химической безопасности на национальном уровне; учебной литературе и системе обучения в данной области; потребностях стран в организации работ в области обеспечения химической безопасности и в оказании им технической и финансовой помощи. На начало 2007 г. были назначены 85 контактных пунктов ИНФОКАП. По предложению МФХБ и решению Международной конференции по регулированию химических веществ в Дубае в 2006 г. ИНФОКАП будет действовать под эгидой СПРИХВММ. Международным координирующим центром явится секретариат СПРИХВММ в Женеве.

V сессия МФХБ показала, что сотрудничество по химической безопасности продолжает интенсивно развиваться. Вместе с тем, в связи с принятием Стратегического подхода к рациональному регулированию химических веществ в международном масштабе может осуществиться перераспределение сферы действия ряда международных организаций, в том числе МФХБ, поскольку ряд его функций перешли к СПРИХВММ, в частности, выражение интересов и широкое представительство развивающихся стран. Сессия МФХБ также показала, что вопросы химической безопасности усложняются как с научно-технической, так и финансовой точки зрения, и их решение, несмотря на всю прогрессивность принимаемых рекомендаций, может тормозиться уровнем экономического развития во многих странах.

Аббревиатуры:

ЮНЕП – Программа ООН по окружающей среде

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

МОТ – Международная организация труда

ОЭСР – Организация экономического сотрудничества и развития

ЮНИТАР – Учебный и научно-исследовательский институт ООН

ЮНИДО – Организация ООН по промышленному развитию

Б.А.Курляндский, А.А.Виноградова

Материал поступил в редакцию 20.02.07.



БЮЛЛЕТЕНЬ

Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

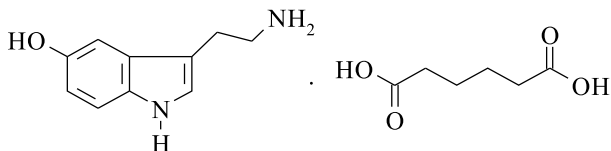
УДК 577.175.23

М.И.Голубева¹, Т.М.Орлова¹, М.В.Бидевкина²,
Н.Г.Иванов², Г.И.Рожнов¹, З.И.Жолдакова³,
И.А.Бобринева¹, Э.А.Федорова¹, А.В.Лиманцев²,
О.В.Липочкина¹, Л.И.Крымова¹, Е.А.Тулская³

¹ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»
²ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
³ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН, Москва

3-(2-АМИНОЭТИЛ)-1Н-ИНДОЛ-5-ОЛ ГЕКСАНДИОАТ (1:1)

(5-окситриптамина адипинат, серотонина адипинат)



№ CAS 16031-83-7. C₁₆H₂₂N₂O₅. М. м. 322,37.

Белый кристаллический порошок с кремовым оттенком. T_{пл.} 178–179°C. Хорошо растворим в воде, плохо растворим в этиловом и метиловом спирте, не растворим в эфире. Содержание основного вещества > 99%. В медицине применяется в основном в качестве антигеморрагического средства. Эффект связан с периферическим сосудосуживающим действием, способностью повышать агрегацию тромбоцитов, повышать стойкость капилляров и укорачивать время кровотечения.

Проведено токсикологическое изучение 5-окситриптамина адипината и регламентирование его содержания в воздухе рабочей зоны и окружающей среде.

Лимитирующим признаком влияния 5-окситриптамина адипината на органолептические свойства воды является привкус. Пороговая концентрация составила 20 мг/л.

5-Окситриптамина адипинат оказывает стимулирующее действие на процессы биохимиче-

ского потребления кислорода. В качестве пороговой концентрации по общесанитарному признаку вредности рекомендована величина 0,5 мг/л.

DL₅₀ (в/ж, мг/кг) для мышей самок – 3500, для крыс самок – 3000 (3-й класс опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76, умеренно опасное вещество). DL₅₀ (в/б, мг/кг, мыши) – 757 (4-й класс токсичности по классификации К.К.Сидорова, малотоксичное вещество).

Клиническая картина отравления характеризовалась некоторым угнетением животных, снижением двигательной активности. Гибель животных наступала в течение первых двух суток.

Препарат оказывает слабое раздражающее действие при контакте со слизистыми оболочками (слабая гиперемия, слезотечение и отек век), раздражающее действие на кожу не выявлено.

5-Окситриптамина адипинат проникает через неповрежденные кожные покровы, оказывая системное действие на организм. Показано, что при нанесении препарата в дозе 50 мг/кг (в растворе ацетона) в течение 14-ти дней на кожу крыс самцов и самок у животных нарушалась функция почек (повышение выведения белка и хлоридов, дистрофические изменения в эпителии извитых канальцев проксимального отдела ткани органа) и печени (угнетение детоксикационной функции, набухание гепатоцитов).

В этом же эксперименте у самцов и самок отмечено гонадотропное действие 5-окситриптамина адипината. При гистологическом изучении семенников обнаружены умеренно выраженные дистрофические изменения в клетках сперматогенного эпителия в виде набухания и вакуолизации цитоплазмы сперматоцитов; в некоторых семенных канальцах отмечено умеренное слущивание отдельных клеток сперматогенного эпителия. У большинства самок (70%) наблюдали нарушение ритма эстрального цикла, причем у 40% особей – до выраженного угнетения функционального состояния яичников. Гистологическое изучение яичников выявило увеличение объема желтых тел за счет набухания и жировую дистрофию клеточных элементов.

Кумулятивные свойства при повторном введении в желудок методом Lim et al. (мыши, начальная доза — 350 мг/кг) не выявлены, гибели животных не наблюдали.

Изучалось влияние вещества на организм самцов белых крыс в дозах 10, 2, 0,4 и 0,08 мг/кг при ежедневном введении в желудок (экспозиция 30 дней).

У животных исследовали функцию нервной системы, печени, почек, измеряли скорость свертываемости крови. Для оценки гонадотоксического действия определяли относительную массу семенников, семенных пузырьков и предстательной железы, количество сперматозоидов, их подвижность и осмотическую резистентность.

В течение всего эксперимента видимых клинических признаков отравления у животных не отмечалось. Прирост массы тела во всех группах был одинаковым. Наблюдалось влияние 5-окситриптамина адипината в дозе 10 мг/кг на функциональное состояние нервной системы: в конце эксперимента зарегистрировано повышение СПП и снижение горизонтальной двигательной активности крыс в тесте «открытое поле».

Установлено влияние препарата на функциональное состояние почек. Доза 10 мг/кг вызывала увеличение содержания в моче белка на 20-е сутки до $9,25 \pm 0,67$ мг/мл (контроль $6,35 \pm 0,60$ мг/мл, $p < 0,05$) и на 30-е сутки до $11,66 \pm 0,75$ мг/мл (контроль $6,51 \pm 0,70$ мг/мл, $p < 0,05$). В конце опыта под действием 5-окситриптамина адипината зарегистрировано понижение содержания хлоридов в моче в дозах 2 мг/кг (опыт $83,57 \pm 11,93$, контроль $129,71 \pm 8,24$ мМ, $p < 0,05$) и 0,4 мг/кг (опыт $86,75 \pm 6,11$, контроль $145,42 \pm 6,00$ мМ, $p < 0,01$).

При оценке гонадотоксического действия 5-окситриптамина адипината в дозах 10 и 2 мг/кг из изученных показателей наблюдалось только снижение количества сперматозоидов, более низкие дозы не вызывали отклонений от контроля.

Измерение скорости свертываемости крови подопытных и контрольных крыс в конце эксперимента не выявлено.

За порог подострого действия 5-окситриптамина адипината принята доза 0,4 мг/кг по изменению функции почек. На основании этой дозы были рассчитаны максимально недействующая доза и максимально недействующая концентрация (МНК), которые составили соответственно 0,004 мг/кг и 0,08 мг/л.

Острое ингаляционное воздействие аэрозоля 5-окситриптамина адипината изучали в концентрациях $9,18 \pm 2,60$ мг/м³ и $35,06 \pm 7,09$ мг/м³. Эксперименты проводили на крысах-самках.

У экспериментальных животных регистрировали частоту дыхания, ректальную температуру, состав периферической крови. Биохимические исследования (на 2 и 4-е сутки) включали определение: в сыворотке крови — содержания глюкозы, мочевины, холестерина, общего белка, альбуминов, глобулинов, уровня электролитов (натрия, калия, кальция), активности ферментов (АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, сердечного изофермента ЛДГ), в ткани легких — содержания гистамина, в надпочечниках — липидных фракций (фосфолипиды, свободный холестерин, неэтерифицированные жирные кислоты, триглицериды и эфиры холестерина). Изучали величину суточного диуреза после водной нагрузки, концентрацию и суточное выведение с мочой белка, мочевины и электролитов.

При обследовании животных через 30 мин после окончания затравки выявлено снижение частоты дыхания и ректальной температуры при действии аэрозоля в концентрации $35,06 \pm 7,09$ мг/м³.

Оценивая показатели периферической крови на 2-е сутки после экспозиции при воздействии аэрозоля в большей концентрации следует отметить снижение количества тромбоцитов (опыт $602,57 \pm 80,03$, контроль $913,86 \pm 93,94$ 10⁹/л, $p < 0,05$) и изменения в лейкоцитарной формуле: повышение количества моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов. Определение длительности кровотечения у подопытных животных не выявило различий по сравнению с контролем.

При биохимическом обследовании у подопытных животных под действием аэрозоля 5-окситриптамина адипината в концентрации $35,06 \pm 7,09$ мг/м³ на 2-е сутки после воздействия обнаружено влияние на функцию почек — снижение в моче уровня мочевины (опыт $4,61 \pm 0,16$, контроль $6,28 \pm 0,14$ мМ/л, $p < 0,001$) и калия (опыт $6,63 \pm 0,07$, контроль $7,78 \pm 0,06$ мМ/л, $p < 0,001$) и менее выраженное влияние на функцию печени — повышение уровня холестерина. В ткани легких отмечено снижение содержания гистамина (опыт $5,43 \pm 0,11$, контроль $6,09 \pm 0,24$ нМ/г, $p < 0,05$), а в ткани надпочечников обнаружены изменения в составе основных липидных фракций: повышение свободного холестерина (опыт $11,96 \pm 0,66$, контроль $9,81 \pm 0,69\%$, $p < 0,05$) и свободных жирных кислот (опыт $7,65 \pm 0,74$, контроль $4,84 \pm 0,36\%$, $p < 0,01$) на фоне снижения фракции этерифицированного холестерина (опыт $39,4 \pm 1,72$, контроль $47,4 \pm 2,0\%$, $p < 0,002$).

При обследовании на 4-е сутки после воздействия вещества у подопытных животных данной группы в сыворотке крови оставалось повышен-

ным содержание общего холестерина и отмечалось снижение синтеза триглицеридов в ткани надпочечников (опыт $21,6 \pm 1,08$, контроль $26,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,01$).

В моче наблюдали повышенную концентрацию мочевины, натрия, калия и кальция. В ткани легких зарегистрировано снижение содержания гистамина, в ткани надпочечников – увеличение свободных жирных кислот.

Таким образом, при обследовании животных после ингаляционного воздействия аэрозоля серотонина адипината в концентрации $35,06 \pm 7,09$ мг/м³ отмечено влияние препарата на функцию почек, обмен гистамина и, в меньшей степени, на функцию печени и надпочечников. Кроме того, эксперимент показал действие препарата на морфологический состав периферической крови (тромбоцитопения и отклонения в лейкограмме).

При затравке аэрозодем в меньшей концентрации ($9,18 \pm 2,60$ мг/м³) отклонения изучаемых показателей имели ту же направленность, но были выражены в меньшей степени.

Lim_{ac} (ингаляция, 4 ч, крысы) установлен на уровне $9,18$ мг/м³. Лимитирующие показатели: снижение уровня гистамина в ткани легких, отклонения в содержании отдельных липидных фракций в надпочечниках и концентрации электролитов в моче.

На основании экспериментальных данных и расчетов, проведенных по параметрам токсикометрии и с учетом суточных терапевтических доз (МСТД и ВСТД), в качестве ОБУВ 5-окситриптамина адипината в воздухе рабочей зоны утверждена величина $0,02$ мг/м³. При этой величине ОБУВ максимальное количество вещества, поглощенное за период рабочей смены, составит $0,2$ мг, что в 25 раз ниже МСТД и в 100 раз ниже ВСТД (Доп. 1 ГН 2.2.5.1828-03 к перечню ОБУВ ГН 2.2.5.1314-03). Метод определения в воздухе – спектрофотометрический с длиной волны 220 нм. Нижний предел измерения $0,01$ мг/м³.

В атмосферном воздухе населенных мест утвержден ОБУВ аэрозоля 5-окситриптамина адипината $0,0005$ мг/м³ (Доп. 1 ГН 2.1.6.1764-03 к ГН 2.1.6.1339-03). С учетом максимального поглощения из атмосферного воздуха в организм человека может попасть $0,01$ мг, что в 500 раз меньше МСТД и в 2000 раз меньше ВСТД.

Обоснование величины ОДУ в воде проводили на основании сопоставления установленных пороговых величин по органолептическому (ПК_{орг} = 20 мг/л, привкус), общесанитарному (ПК_{сан} = 0,5 мг/л) признакам вредности и максимально недействующей концентрации по токсикологическому показателю вредности (МНК = 0,08 мг/л). В качестве ОДУ 5-окситриптамина

адипината в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендуется величина $0,08$ мг/л по санитарно-токсикологическому лимитирующему показателю вредности, класс опасности 2.

Материал поступил в редакцию 11.12.06.

УДК 615.9:547

А.В.Глушкова, И.Е.Шкаева

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

2,2-ДИХЛОР-1,1,1-ТРИФТОРЭТАН (Фреон 123)

CAS № 306-83-2. По химической структуре относится к смешанным фторхлорпроизводным этана. Бесцветная легкокипящая жидкость, T_{кип.} – $27,6^\circ\text{C}$, М.м. 152,93, растворимость в воде при 25°C – $2,1$ г/л [1].

Фреон 123 по параметрам острой токсичности является малотоксичным веществом, среднесмертельные концентрации (CL₅₀) установлены на уровне 178000–329000 мг/м³. Гибель животных наступает на фоне угнетения ЦНС [2, 3].

Клинические проявления общей интоксикации включают двигательное угнетение, нарушение мышечной координации, диспноэ. Макроскопическая картина характеризуется полнокровием легких, печени, почек, вилочковой железы и тонкого кишечника.

Пороговый уровень фреона 123 при однократном ингаляционном 4-часовом воздействии (LOAEL) составил для крыс по показателям состояния ЦНС (угнетение) 31300 мг/м³, по изменению функций печени – 6250 мг/м³. Эффекты, связанные с повторной ингаляцией паров 2,2-дихлор-1,1,1-трифторэтана (по 6 ч в день, 14 дней) в концентрации 188 мг/м³ и выше, проявляются угнетением ЦНС, поражением печени, повышением риска развития новообразований. Повреждения печени (увеличение массового коэффициента печени в совокупности с увеличением гепатоцитов и их вакуолизацией, некрозом, жировым перерождением), снижение в сыворотке крови триглицеридов, глюкозы и холестерина наблюдали у крыс, морских свинок, собак и обезьян (марышек).

Недействующая концентрация фреона 123 (NOAEL) в остром эксперименте у крыс установлена на уровне 188 мг/м³.

При накожной аппликации фреон 123 в дозе более 2000 мг/кг в течение 24 ч вызывал у крыс и кроликов незначительную эритему. Аппликации $0,5$ мл раствора фреона в течение 4 ч в опытах на кроликах не вызывали эритемы и

Параметры токсикометрии фреона 123

Объект	Путь введения	Экспозиция	Показатель	Доза/концентрация
Крысы	ингаляция	4 ч	CL ₅₀	225700 мг/м ³
Крысы	ингаляция	4 ч	CL ₅₀	28400–52600 ppm (178–329 г/м ³)
Крысы	накожно	24 ч	DL ₅₀	более 2000 мг/кг
Крысы	ингаляция	4 ч	LOAEL (поражение печени)	1000 ppm (62,5 г/м ³)
			LOAEL (угнетение ЦНС)	5000 ppm (31,3 г/м ³)
			NOAEL	30 ppm (0,188 г/м ³)
			NOAEL (сердечная сенсibilизация к адреналину)	10000 ppm (62,5 г/м ³)
Собаки	ингаляция	5 мин	угнетение ЦНС	1000 ppm (6,25 г/м ³)
Крысы	ингаляция	1 нед. по 6 ч/дн, 5 дн/нед.	поражение печени	300 ppm (1,88 г/м ³)
Собаки	ингаляция	1 нед. по 6 ч/дн, 5 дн/нед.	поражение печени	1000 ppm (6,25 г/м ³)
Крысы	ингаляция	по 6 ч/д, 14 дн.	угнетение ЦНС, снижение массы тела, почек, печени, яичек	5200 ppm (32,5 г/м ³)
			поражение яичек, снижение продукции тестостерона	100 ppm (0,625 г/м ³)
Морские свинки	ингаляция	по 6 ч/д, 4 нед.	LOAEL (поражение печени – АЛТ, АСТ, γ-глутамилтрансферазы, прямого и непрямого билирубина, снижение протромбиновой активности и жировая инфильтрация печени)	100 ppm (0,625 г/м ³)
			NOAEL (поражение печени)	30 ppm (0,188 г/м ³)
Крысы	ингаляция	2 года	поражение печени и поджелудочной железы	1000 ppm (6,25 г/м ³) 5000 ppm (31,3 г/м ³)
			повышение числа гепатоцеллюлярных аденом, холлангиофибром, панкреатических ацинарноклеточных аденом и аденом Лейдига	100–300 ppm (0,625–1,88 г/м ³)
			NOAEL	не установлена
Человек (9 рабочих)	ингаляция (фреон 123 – 57%, фреон 124 – 40%, пропан – 3%)	1–4 мес.	поражение печени (повышение АЛТ, АСТ, АЛП, γ-глутамилтрансферазы, прямого и непрямого билирубина, снижение протромбиновой активности, при биопсии печени – центральный некроз гепатоцитов, закупорка желчных протоков и наличие трифторацетатпротеинов)	5 ppm (31,3 г/м ³)

Примечание: LOAEL – минимально действующая концентрация, аналог – пороговая концентрация
NOAEL – максимально недействующая концентрация

других повреждений кожи. Фреон 123 не оказывал местного действия в опытах на морских свинках при накожной аппликации 1 раз в неделю на протяжении 3 недель 0,1 мл нативного вещества или 1% раствора 2,2-дихлор-1,1,1-

трифторэтана в диметилфталате. Обнаружено кожно-резорбтивное действие вещества, среднесмертельная доза при воздействии на кожу составила более 2000 мг/кг.

В подостром опыте на крысах при ингаляци-

онном воздействии фреона 123 в концентрации 6250 мг/м³ в течение 1 недели были отмечены поражения печени и угнетение ЦНС.

В хроническом эксперименте при ингаляционном воздействии 2,2-дихлор-1,1,1-трифторэтана в концентрациях от 625 до 1880 мг/м³ в течение 2-х лет у подопытных животных выявлено, помимо общетоксического действия, повышение числа гепатоцеллюлярных аденом, холлагиофибром, панкреатических ацинарных клеток аденом [3].

В производственных условиях регистрировали ингаляционное воздействие на персонал фреоном 123 в концентрациях 6,25–31,3 мг/м³ в течение 1–4 месяцев по 2–12 ч в день. Основанные на ограниченном числе данных, биохимические отклонения, связанные с повреждением печени, наблюдали у рабочих, подвергшихся воздействию вещества в концентрациях на уровне 31,3–70300 мг/м³. Поражение печени – повышение в сыворотке крови АЛТ, АСТ, АЛП, γ -глутамилтрансферазы, прямого и непрямого билирубина, снижение протромбиновой активности, при биопсии печени – центральный некроз гепатоцитов и закупорка желчных протоков обнаружены при воздействии фреоном 123 в концентрации 31,3 мг/м³ (табл.).

Таким образом, анализ данной литературы по токсическому действию фреона 123 свидетельствует о малой опасности вещества при однократном воздействии. Однако повторное ин-

галяционное воздействие в концентрации 188 мг/м³ и выше вызывало интоксикацию лабораторных животных. Критериальными тестами токсического воздействия фреона 123 являлись поражение печени, угнетение ЦНС и нарушение сердечной деятельности. В хроническом эксперименте установлена способность фреона 123 вызывать опухоли различной локализации. Минимальная концентрация фреона 123, вызывающая поражение печени у человека при повторном воздействии составляет 31,3 мг/м³. Маркером, указывающим на профессиональный контакт с фреоном 123 и подтверждающим наличие причинно-следственных связей между фактом контакта и профессиональным заболеванием, может служить обнаружение трифторацетатов в сыворотке крови.

Список литературы

1. *Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов / Под ред. В.А.Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.*
2. *Isami K., Toru T., Yuji N. et al. Four-Week inhalation toxicity study of 2,2-Dihloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123) in guinea pigs // J. of Occupational Health, 2001. – № 43. – P. 314-320.*
3. *Concise International Chemical Assessment Document № 23 2,2-Dihloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123).*

Материал поступил в редакцию 25.02.07.

НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТОКСИКОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ

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

Алкоголизм, наркомании, токсикомании: Учеб. пособие для мед. вузов / Л.М.Барденштейн и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 64 с. 2000 экз.

Безопасность жизнедеятельности: Учебник для вузов / Под ред. Э.А.Арустамова. – 12-е изд., перераб., доп. – М.: Дашков и Ко, 2007. – 456 с. 3000 экз.

Безопасность жизнедеятельности: Учеб. пособие для вузов / Э.А.Арустамов и др. – 2-е изд., перераб. – М.: Дашков и Ко, 2007. – 444 с. 2500 экз.

Данилова Л.А. Анализы крови и мочи. – 4-е изд., испр. – Спб.: Салит-Медкнига, 2007. – 128 с. 10000 экз.

Иванюков М.И., Алексеев В.С. Основы безопасности жизнедеятельности: Учеб. пособие. – М.: Дашков и Ко, 2007. – 240 с. 2500 экз.

Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник для вузов / Под общ. ред. В.Г.Кукеса,

А.К.Стародубцева. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с. 3000 экз.

Неотложная клиническая токсикология. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Е.А.Лужникова. – М.: Медпрактика, 2007. – 603 с.

Отвагина Т.В. Неотложная медицинская помощь: Учебник для сред. проф. образования. – 2-е изд. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 256 с. – (СПО). 3000 экз.

Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации в 2006 году: Ежегодник: Вып. 10. – М.: Агрорус, 2006. – 359 с.

Фармакология: Учебник для мед. вузов / Под ред. Р.Н.Аляутдина. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 592 с. 3000 экз.

Харин Г.М. Краткий курс судебной медицины: Учебное пособие для мед. вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с. 3000 экз.

К.К.Сидоров, А.А.Виноградова

НОВЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2002, № 1 (ч. 1), ст.1; 2003, № 2, ст. 167; № 27 (ч. 1), ст.2700; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 19, ст. 1752; 2006, № 1, ст. 10) и постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 «Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295, 2005, № 39, ст. 3953) Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г.Г.Онищенко постановлением от 06.03.07 № 9 утвердил и вместо ГН 2.1.6.1763-03 ввел в действие с 01.05.07 гигиенические нормативы «Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в атмосферном воздухе населенных мест. ГН 2.1.6.2177-07».

Указанные нормативы зарегистрированы Минюстом России 30.03.07 № 9180.

УТВЕРЖДЕНО

Постановлением Главного государственного
санитарного врача Российской Федерации
Г.Г.Онищенко от 06 марта 2007 г. № 9

2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха
**ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК)
МИКРООРГАНИЗМОВ-ПРОДУЦЕНТОВ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
И ИХ КОМПОНЕНТОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ**
Гигиенические нормативы
ГН 2.2.6.2177-07

I. Предельно допустимая концентрация (ПДК) микроорганизмов-продуцентов
и компонентов бактериальных препаратов в атмосферном воздухе населенных мест

№№ п/п	Наименование микроорганизма-продуцента	Назначение	ПДК, кл/м ³	Класс опас- ности	Особенности действия на организм
1	2	3	4	5	6
1	<i>Alcaligenes denitrificans</i> , шт. С-32	продуцент нитриказы	400	3	А
2	<i>Acetobacter methylicum</i> , шт. ВСБ-924	продуцент меприна	1000	4	
3	<i>Acinetobacter oleovarum s.paraffinicum</i> , шт. ВСБ-712	продуцент БВК, очистка природных экосистем от нефтепродуктов	50	3	А
4	<i>Acinetobacter species</i> , шт. ВСБ-644	продуценты БВК	300	3	
5	<i>Acremonium chrysogenum</i>	продуцент протеазы С	500	3	А
6	<i>Actinomyces roseolus</i> , шт. Z-219	продуцент линкомицина	100	3	А
7	<i>Aspergillus awamori</i> , шт. 120/177	продуцент глюкоамилазы	200	3	А
8	<i>Aspergillus awamori Nakazawa</i> , шт. ВУД Т-2 1000-У	продуцент глюкоамилазы	200	3	А
9	<i>Aspergillus terreus</i> , шт. 44-62	продуцент ловастатины	30	3	А
10	<i>Arthrobacter sp.</i> , шт. ОС-1	продуцент препарата Дикройл	300	3	
11	<i>Azotobacter vinelandii Lipman</i> , шт. ФЧ-1	продуцент экзополисахаридов (продукта БП-92)	500	3	А
12	<i>Bacillus licheniformis</i> , шт. 60	продуцент комплекса термостабильных амилазных и протеолитических ферментов	5000	4	А

1	2	3	4	5	6
13	<i>Bacillus licheniformis</i> , шт. 1001	продуцент бацитрацина	5000	4	А
14	<i>Bacillus polymyxa</i> , шт. F-12	продуцент β -амилазы	200	3	А
15	<i>Bacillus polymyxa</i>	продуцент полимиксина М	200	3	А
16	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 265-76	продуцент рибоксина	1000	4	А
17	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 65	продуцент нейтральной протеиназы и амилазы	4000	4	А
18	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 72	продуцент щелочной протеазы	5000	4	
19	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. 103	продуцент нейтральной протеазы	5000	4	
20	<i>Bacillus subtilis</i> , шт. Биореактор-1 БКМП 2160	продуцент рибофлавина	500	3	А
21	<i>Brevibacterium flavum</i> , шт. ВНИИ генетика 50-72 (БКМП-В 3757)	продуцент глутаминовой кислоты	5000	4	
22	<i>Brevibacterium lactofermentum</i> , шт. НИТИА-89	продуцент лизина	выброс запрещен		
23	<i>Candida famata</i> , шт. ВСБ-641	продуцент БВК	200	3	
24	<i>Candida lipolitica</i> , шт. 367-3	компонент препарата Деваройл	20	3	
25	<i>Candida tropicalis</i> , шт. ВСБ-928	продуцент кормового белка	100	3	А
26	<i>Candida tropicalis</i> , шт. Y-456	продуцент ксилита	30	3	А
27	<i>Candida utilis</i> , шт. ВСБ-651	продуцент эприна	100	3	А
28	<i>Corynebacterium glutamicum</i> , шт. ВКПМ-В5115, ВКПМ-В832	продуцент лизина	3000	4	А
29	<i>Corvnebacterium glutamicum</i> , шт. ВСБ-206-Z	продуцент аминокислот	1000	4	А
30	<i>Entomophthora</i> , шт. Е.ИНМИ»	продуцент биополиена	500	3	А
31	<i>Escherichia coli</i> , шт. 1864	продуцент рекомбинантного белка проинсулина	выброс запрещен		А
32	<i>Escherichia coli</i> , шт. 472-Т-23	продуцент L-треонина	выброс запрещен		А
33	<i>Escherichia coli</i> , шт. ТДГ-6	продуцент треонина	выброс запрещен		А
34	<i>Escherichia coli</i> , шт. 436	продуцент гомосерина	выброс запрещен		А
35	<i>Fusidium coccineum</i> , шт. 108	продуцент фузидиевой кислоты	500	3	А
36	<i>Lactobacillus casei</i> , шт. 21	компонент препарата Байкал	2000	4	
37	<i>Micromonospora atratavinoso sp. nov.</i> 1573, шт. 184R	продуцент сизомицина и сизовета	200	3	А
38	<i>Micromonospora purpurea var. violaceae</i> , шт. 7П ВНИИА	продуцент гентамицина	500	3	А
39	<i>Mycobacterium sp.</i> , шт. В-3805	продуцент андростандиона из β -ситостерина	2000	4	А
40	<i>Nocardia mediterranei</i>	продуцент рифамицина В	200	3	
41	<i>Penicillium canescens</i> , шт. F-832	продуцент ксиланазы	200	3	А
42	<i>Penicillium chrysogenum</i> , шт. 97416еж	продуцент бензилпенициллина	500	3	А
43	<i>Penicillium funiculosum</i> , шт. ВКМ F 3668D	продуцент комплекса карбогидраз	200	3	А

1	2	3	4	5	6
44	<i>Pichia membranifaciens</i> , шт. ВКМ-У-934	продуцент цитохрома С	200	3	А
45	<i>Pseudomonas caryophyllii</i> , шт. КМ 92–102/1	утилизатор стирола	500	3	А
46	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , шт. К-36	продуцент салициловой кислоты	200	3	А
47	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , шт. ST	препарат для очистки воздуха от фенола, ацетона, стирола	2000	4	А
48	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , шт. В-6844	компонент препарата для очистки от нефтяных загрязнений	500	3	А
49	<i>Pseudomonas fluorescens (denitrificans)</i> , шт. В99	продуцент витамина В ₁₂	200	3	
50	<i>Pseudomonas stutzeri</i> , шт. 367-1	компонент препарата Деваройл	30	3	
51	<i>Rhodococcus corallinus</i>	компонент биоочистки паро-газовых выбросов табачной промышленности	5000	4	
52	<i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-2, 367–6	компонент препарата Деваройл	5000	4	
53	<i>Rhodococcus erythropolis</i> КД	компонент биоочистки нефтяных загрязнений	5000	4	
54	<i>Rhodococcus maris</i> , шт. 367-5	компонент препарата Деваройл	5000	4	
55	<i>Rhodococcus rhodochrous</i> , шт. М-8, шт. М-33	продуцент нитрилгидратазы компонент препарата для получения амидов из нитритов	5000	4	
56	<i>Rhodococcus rubber</i> , шт. 1418 (ВКМ Ас 1513D) P3	очистка природных экосистем от нефтепродуктов	5000	4	А
57	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. 019 (8)	продуцент хлортетрациклина	500	3	А
58	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. 777	продуцент биовита и хлортетрациклина	500	3	А
59	<i>Streptomyces aureofaciens</i> , шт. STR-2255	продуцент тетрациклина	5000	4	
60	<i>Streptomyces avermitilis</i> , шт. ВНИИСХМ-54, шт. 3NN	продуцент авермектина	500	3	
61	<i>Streptomyces bambergiensis</i> , шт. 712	продуцент флавомицина	3000	4	
62	<i>Streptomyces cinnamonensis</i> , шт. НИЦБ-109	продуцент монензина	300	3	
63	<i>Streptomyces cremeus subsp. tobramicini</i>	продуцент тобрамицина и апрамицина	200	3	А
64	<i>Streptomyces erytreus</i> , шт. 85-1	продуцент эритромицина	300	3	А
65	<i>Streptomyces fradiae</i> , шт. БС-1	продуцент тилозина	200	3	А
66	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	продуцент канамицина	500	3	А
67	<i>Streptomyces noursei</i> , шт. 153/55	продуцент нистатина	500	3	А
68	<i>Streptomyces rimosus</i> , шт. 1-43	продуцент окситетрациклина	300	3	А
69	<i>Streptoverticillium griseocarneum</i>	продуцент блеомицетина	выброс запрещен		А
70	<i>Trichoderma longibrachiatum</i> , шт. TW-1	продуцент β-глюканазы	500	3	А
71	<i>Trichoderma reesei</i> шт. NIBT 18.2–33, шт. 18.2/КК	продуцент целловеридина	500	3	

1	2	3	4	5	6
72	<i>Trichoderma viride</i> , шт. 44-11-62/3	продуцент комплекса целлюлолитических ферментов	200	3	

II. Предельно допустимая концентрация (ПДК) бактериальных препаратов в атмосферном воздухе населенных мест

№№ п/п	Наименование бактериального препарата	Назначение	ПДК, кл/м ³	Класс опасности	Особенности действия на организм
1	Байкал (на основе <i>Lactobacillus casei</i> , шт. 21–30%; <i>Streptococcus lactis</i> , шт. 47–30%; <i>Phodopseudomonas palistris</i> – 30%; <i>Saccharomyces cerevisial</i> шт. 22–10%)	биодобавка к кормам, регулятор микробиоценоза почвы, очистка канализационных сточных вод	2000 (по <i>Lactobacillus casei</i> шт. 21)	4	
2	Бактериальный инсектицидный препарат (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. caucasicus</i>)	инсектицидный препарат	5000	4	
3	Бактокулицид (на основе <i>Bacillus thuringiensis</i>)	инсектицидный препарат	1000	4	А
4	Битоксибациллин (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. thuringiensis</i>)	инсектицидный препарат	5000	4	А
5	Деваройл (на основе <i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-2; <i>Rhodococcus maris</i> , шт. 367-5; <i>Rhodococcus erythropolis</i> , шт. 367-6; <i>Pseudomonas stutzeri</i> , шт. 367-1; <i>Candida lipolitica</i> , шт. 367-3); содержание каждого штамма – 20%	препарат для очистки природных экосистем от нефтепродуктов	100 (по сумме микроорганизмов)	3	
6	Дендробациллин (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. dendrolimus</i>)	инсектицидный препарат	5000	4	А
7	Колорадо (на основе <i>Bacillus thuringiensis var. tenebrionis</i> , шт. ВНИИ генетика 16-816)	инсектицидный препарат	500	3	
8	Лепидоцид (на основе <i>Bacillus thuringiensis</i>)	средство защиты растений	5000	4	А

В перечне использовано следующее обозначение:

А – бактериальные препараты, способные вызывать аллергические заболевания

ИНФОРМАЦИЯ

ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора извещает о том, что в июле-августе 2007 г. закончился срок действия государственной регистрации следующих веществ

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
				Номер РПОХБВ	
1	Этилендиамин-цис-9-октадеценоат $C_{20}H_{42}N_2O_2$	27738-73-4	Аддукт олеиновой кислоты с этилендиамином; аддукт цис-9-октадеценовой кислоты с этилендиамином; входит в состав продуктов ИКЛУБ (IKLUB), ИДЛУБ (IDLUB), ИДЛУБ ХЛ (IDLUBE XL)	ВТ 001388	24.07.07
2	Таннин сульфометилованный	68201-64-9	Модифицированный сложный эфир глюкозы и галловых кислот; сульфометилованный таннин; входит в состав продукта DESCO CF	77.99.19.8.У. 1788.8.04 ВТ 001404	03.08.07

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации Номер РПОХБВ	Дата окончания срока госрегистрации
3	[(Бутоксиметилэтокси)метил-этокси]пропанол $C_{13}H_{28}O_4$	55934-93-5	Монобутиловый эфир трипропиленгликоля смесь изомеров; н-Бутиловый эфир трипропиленгликоля смесь изомеров; входит в состав продуктов Pipelax ENV, Lube 167, SAFE-SURF O	77.99.19.8.У. 1787.8.04 ВТ 001420	13.08.07
4	2,2,4-Триметилпентан-1,3-диол (2-метилпропаноат) $C_{12}H_{24}O_3$	25265-77-4	2-Метилпропионовая кислота моноэфир с 2,2,4-триметилпентан-1,3-диолом (смесь изомеров); 2,2,4-триметил-1,3-пентандиол моноизобутират (смесь изомеров); Тексанол; входит в состав водно-дисперсионной краски ВД-АК-250 БИО	ВТ 002025	04.07.07
5	2-[(4-Амино-3-метилфенил)-этиламино]этанолсульфат $C_{11}H_{20}N_2O_5S$	25646-77-9	4-(N-Этил-N-2-гидроксиэтил-2-метилфенилендиаминсульфат; 4-(N-этил-N-2-гидроксиэтил)-2-метил-1,4-фенилендиаммоний сульфат; CD-4	ВТ 002041	11.07.07
6	2,2-Диметилпропан-1,3-диол $C_5H_{12}O_2$	126-30-7	1,3-Дигидрокси-2,2-диметилпропан; изопентилгликоль; диметилтриметиленгликоль; диметиллолпропан; неопентилгликоль	ВТ 002062	17.07.07
7	Полимер 1,6-диизоцианатгексан $[C_8H_{12}N_2O_2]_n$	28182-81-2	Полимер эфира изоциановой кислоты и гексаметилен; поли(гексаметилендиизоцианат); входит в состав продукта Basonat (Базонат) НВ 175 МР/Х	77.99.19.8.У. 1786.8.04 ВТ 002649	14.07.07
8	Олово(2+) тетрафторборат(1-) (2:1) B_2F_8Sn	13814-97-6	Олово (II) тетрафторборат; олово борофторид; олово фтороборат; олово борфтористое	АТ 002651	10.08.07
9	Алкенил C_{12-15} -бутандиовая кислота моноэфир с 1,2-этандиолом $C_{18-21}H_{32-38}O_5$		Алкенил C_{12-15} -янтарной кислоты кислый эфир с этиленгликолем; алкенил C_{12-15} -сукциновой кислоты кислый эфир с этиленгликолем; присадка антиржавейная В-15/41 улучшенная; ВК1910АФ; ингибитор В-15/41	77.99.19.8.У. 1562.8.04 ВТ 002652	11.08.07
10	диНатрий дихром (III) триоксид сульфат дигидрат $Cr_2Na_2O_7S \cdot 2H_2O$		диХром (III) триоксид динатрий сульфат дигидрат; динатрийсульфоидрат оксида хрома (III); хром сесквиоксид натриевой соли гидратированной серной кислоты; Хромотель XGS; дубитель хромовый сухой модифицированный; дубитель натрий-хром дигидрат сульфированный	77.99.11.15.У. 3174.9.04 АТ 002653	11.08.07
11	3-[[4'-[(7-Амино-4-гидрокси-2-сульфонафтален-3-ил)азо]-3,3'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил]-азо]-4-гидрокси-1-нафталин-сульфонат динатрия $C_{34}H_{25}N_5Na_2O_{10}S_2$	110735-25-61	Краситель органический прямой синий светопрочный КУ 240%; прямой синий 151; Direct Lightfast Blue KU; Direct Blue 151; C.I. 24175	77.99.27.15.У. 5788.11.04 ВТ 002654	12.08.07
12	4-Метил-2-нитробензоламин $C_7H_8N_2O_2$	89-62-3	2-Нитро-пара-толуидин; 4-метил-2-нитроанилин; 3-нитро-4-амино-толуол; азоамин красный А; azo-amine Red A	77.99.27.15.У. 5789.11.04 ВТ 002655	12.08.07

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата окончания срока госрегистрации
				Номер РПОХБВ	
13	6-Метил-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион $C_3H_6N_2O_2$	626-48-2	6-Метилурацил; 4-метилурацил; 2,4-дигидрокси-6-метилпиримидин; метилурацил; метацил	77.99.27.15.У. 5790.11.04 ВТ 002656	12.08.07
14	2,2'-[(3,3'-Дихлор[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(азо)]бис[N-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-3-оксобутанамид] $C_{36}H_{32}Cl_4N_6O_8$	5567-15-7	Краситель органический пигмент желтый 83; пигмент желтый 83; Новоперм желтый HR70; Pigment Yellow 83; C.I. 21108	77.99.27.15.У. 5786.11.04 ВТ 002657	13.08.07
15	2,2'-[(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(азо)]бис[3-оксо-N-фенилбутанамид] $C_{34}H_{32}N_6O_6$	6505-28-8	Входит в состав красителя органического пигмента желтого 1299	77.99.27.15.У. 5787.11.04 ВТ 002658	13.08.07

Производство и применение перечисленных веществ возможно только после их перерегистрации.

**ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОШЕДШИХ ГОСУДАРСТВЕННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ
(печатается с продолжением, сообщение № 76*)**

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
1	(8E, 14E, 16E, 18E, 20E)-(1R, 3S, 5R, 7R, 12R, 24S, 25R, 26S)-22-(3-Амино-3,6-дидеокси-β-D-маннопиранозилокси)-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло[22.3.1.0 ^{5,7}]-октакоза-8,14,16,18,20-пентаен-25-карбоновая кислота $C_{33}H_{47}NO_3$	7681-93-8	(1R, 3S, 5R, 7R, 8E, 12R, 14E, 16E, 18E, 20E, 22R, 24S, 25R, 26S)-22-[(3-Амино-3,6-дидеокси-β-D-маннопиранозил)окси]-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-окси-6,11,28-триоксатрицикло[22.3.1.0 ^{5,7}]-октакоза-8,14,16,18,20-пентаен-25-карбоновая кислота; Натамицин (Natamycin); входит в состав продукта BROAD SPECTRUM MICROTABS® II MILK PRESERVATIVE	77.99.27.8.У. 3170.5.07 ВТ 002884	07.05.07	временно до 28.03.10
2	2-Аминоуксусная кислота $C_2H_5NO_2$	56-40-6	Аминоэтановая кислота; аминоксусная кислота; глицин; Гликокол	77.99.26.8.У. 3261.5.07 ВТ 002898	10.05.07	временно до 27.04.10
3	диАммоний пероксодисульфат $H_8N_2O_8S_2$	7727-54-0	диАммониевая соль пероксодисерной кислоты; аммоний персульфат; аммоний надсерноокислый; аммоний пероксидисульфат; EB-Clean J569 MT Breaker	77.99.26.8.У. 2459.4.07 АТ 002875	12.04.07	временно до 21.03.10
4	Барий дигидроксид BaH_2O_2	17194-00-2	Барий гидроокись	77.99.26.8.У. 3264.5.07 АТ 002897	10.05.07	постоянно
5	3,3-Бис(4-гидроксифенил)-1-(3Н)-изобензофуранон $C_{20}H_{14}O_4$	77-09-8	3,3-Бис(п-гидроксифенил)фталид; α-ди(п-гидроксифенил)фталид; фенолфталеин	77.99.26.8.У. 3271.5.07 ВТ 002906	10.05.07	временно до 27.04.10
6	2-Бром-2-нитропропан-1,3-диол $C_3H_6BrNO_4$	52-51-7	β-Бром-β-нитротриметиленгликоль; Миацид; Брондиол; Бронпол; входит в состав продукта Broad Spectrum Microtabs II	77.99.27.8.У. 3177.5.07 ВТ 002870	07.05.07	постоянно

* Начало в № 4 за 1994 г.

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
7	α -1-Бутоксипропил- ω -(алкил C_{12-14} -окси)поли(окси-1,2-этандинил) $C_{18-20}H_{37-40}O_2(C_2H_4O)_n$		Алкилполиоксиэтиленбутил-ацеталь ацетальдегида; ацеталь бутилалкилполиоксиэтиленацетальдегида; входит в состав Синтанола 9/10 БВ	77.99.26.8.У. 2902.4.07 ВТ 002882	27.04.07	временно до 26.03.10
8	Гексакоз-1-ен $C_{26}H_{52}$	18835-33-1	Гексакозен-1	77.99.26.8.У. 2457.4.07 ВТ 002746	12.04.07	временно до 14.09.08
9	Гидробис(2-метилпропил)алюминий $C_8H_{19}Al$	1191-15-7	Диизобутилгидроалюминий; бис(изобутил)гидроалюминий; гидродиизобутилалюминий; диизобутилалюминийгидрид (ДИБАГ)	77.99.26.8.У. 2456.4.07 ВТ 002722	12.04.07	постоянно
10	2-Гидроксibenзоат натрия $C_7H_5NaO_3$	54-21-7	Салицилат натрия; о-гидроксibenзоат натрия; салициловокислый натрий; 2-гидроксibenзойной кислоты моносодовая соль; входит в состав продукта ChemSpec Dye	77.99.27.8.У. 3171.5.07 ВТ 002890	07.05.07	временно до 28.03.10
11	N,N' -(1,10-Декандиилди-1(4H)-пиридинил-4-илиден)бис-1-октанамин дигидрохлорид $C_{36}H_{64}Cl_2N_4$	70775-75-6	1,1'-Декаметиленбис[1,4-дигидро-4-(октилимино)-пиридин]дигидрохлорид; бис(N-октил-4-аминопиридиний)-1,10-декаметилендихлорид; N,N' -(декан-1,10-диил-1(4H)-пиридинил-4-илиден) бис(октиламмонио)дихлорид; ДОПД-гидрохлорид; входит в состав «Акванидина»	77.99.26.8.У. 2289.4.07 ВТ 002873	06.04.07	временно до 16.03.10
12	3,8-Диамино-5-[3-(диэтилметиламмонио)-пропил]-6-фенилфенантридинийдиодид $C_{27}H_{34}I_2N_4$	25535-16-4	3,8-Диамино-5-(3-диэтиламинопропил)-6-фенилфенантридинийдиодидметийодид; пропилиум диодид; пропилиум йодид; входит в состав продукта VactoCount IBC Nucleic Acid Marker	77.99.27.8.У. 3173.5.07 ВТ 002880	07.05.07	временно до 26.03.10
13	Диацетат свинца $C_4H_6O_4Pb$	301-04-2	Уксуснокислый свинец (II); уксусной кислоты свинцовая (II) соль; ацетат свинца (II)	77.99.26.8.У. 3265.5.07 ВТ 002905	10.05.07	постоянно
14	2,2-Дибром-2-цианацетамид $C_3H_2Br_2N_2O$	10222-01-2	2-Циано-2,2-дибромацетамид; 2,2-дибромо-3-нитрилопропионамид; α,α -дибромо- α -цианамид; биоцид Fennosan R 20 V (водный раствор вещества); биоцид 404 (водный раствор вещества); входит в состав продукта Био Клиар 1000 (Bio Clear 1000)	77.99.26.8.У. 2899.4.07 ВТ 002887	27.04.07	временно до 28.03.10
15	4-[[4-(Диметиламино)-фенил]азо]бензолсульфонат натрия $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$	547-58-0	п-((п-(Диметиламино)фенил)азо)бензолсульфонат натрия; метилоранж; Acid Orange 52; C.I.13025	77.99.26.8.У. 3270.5.07 ВТ 002907	10.05.07	временно до 27.04.10
16	(ОС-6-11)-триКалий гексакис(циан-С)феррат (3-) $C_6N_6FeK_3$	13746-66-2	Калий цианферрат (III); трикалий гексацианоферрат; калий феррицианид (III); трикалий ферригексацианид; калий феррицианат (3-); калий железосинеродистый; красная кровяная соль	77.99.26.8.У. 3263.5.07 АТ 002902	10.05.07	постоянно

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
17	Калий гидросульфат KHO_4S	7646-93-7	Калий бисульфат; монокалиевая соль серной кислоты; калий гидросульфат	77.99.26.8.Y. 3262.5.07 АТ 002900	10.05.07	временно до 27.04.10
18	Калий иодат IKO_3	7758-05-6	Калий иодноватый; калиевая соль иодноватой кислоты; калий иодин оксид; калий йодноватокислый	77.99.26.8.Y. 2750.4.07 АТ 001936	23.04.07	временно до 23.03.10
19	Калий тиоцианат CKNS	333-20-0	Калий роданистый; калий изотиоцианат; калий сульфоцианид; калий сульфоцианат; калиевая соль тиоциановой кислоты; калий роданид	77.99.26.8.Y. 3272.5.07 АТ 002901	10.05.07	временно до 27.04.10
20	Кальций Ca	7440-70-2	Кальций	77.99.26.8.Y. 3268.5.07 АТ 002908	10.05.07	постоянно
21	Кальций дибромид Br_2Ca	7789-41-5	Кальций бромид; Calcium Bromide PPG	77.99.26.8.Y. 2223.4.07 АТ 002878	04.04.07	временно до 26.03.10
22	Карбонилдиамид гидропероксид $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_3$	124-43-6	Карбамид пероксид; карбамид пероксигидрат; соединение мочевины с гидропероксидом (1:1); пероксигидрат мочевины технический; перкарбамид	77.99.26.8.Y. 1953.3.07 ВТ 001995	29.03.07	временно до 31.05.10
23	Кокс (нефтяной) кальцинированный C	64743-05-1	Графит синтетический; Elgraph Premium G, S; Elgraph Superior Quality	77.99.26.8.Y. 2455.4.07 ВТ 002881	12.04.07	постоянно
24	Марганец дихлорид Cl_2Mn	7773-01-5	Марганец хлористый; марганец (II) хлорид	77.99.26.8.Y. 3269.5.07 АТ 002904	10.05.07	временно до 27.04.10
25	Марганец сульфат дигидрат $\text{MnO}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	13465-25-3	Марганец сернокислый дигидрат; марганец сульфат дигидрат	77.99.26.8.Y. 3266.5.07 АТ 002903	10.05.07	постоянно
26	3-Метилбут-1-ин-3-ол $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$	115-19-5	2-Метил-3-бутин-2-ол; 1,1-диметилпропинол; 2-гидрокси-2-метил-3-бутин; α, α -диметилпропаргильный спирт; диметилацетиленкарбинол; входит в состав продукта Corrosion Inhibitor A262	77.99.26.8.Y. 2565.4.07 ВТ 002891	18.04.07	временно до 05.04.10
27	Метилсилантриол калиевая соль $\text{C}_{1-2}\text{H}_{3-8}\text{K}_{1-2}\text{Si}_{1-2}\text{O}_{3-5}$		Метилсиликат калия; метилсиликат калия; входит в состав гидрофобизирующей кремнеорганической жидкости ГКЖ-11К	77.99.26.8.Y. 2903.4.07 ВТ 002892	27.04.07	временно до 09.04.10
28	(OC-6-22)-ди Натрий пентакис(циан-С)нитрозилферрат(2-) $\text{C}_5\text{FeNa}_2\text{N}_6\text{O}$	14402-89-2	диНатрий нитрозилпентацианферрат; натрий нитрозилпентацианферрат (III); натрий нитроферрицианид; натрий нитропруссид; входит в состав продукта ChemSpec Dye	77.99.27.8.Y. 3176.5.07 АТ 002889	07.05.07	временно до 28.03.10
29	Нитрилотрис(метилен) трисфосфонат динатрия гидрат $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NNa}_2\text{O}_9\text{P}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$		Нитрилотриметилфосфоновой кислоты динатриевая соль гидрат; трис(метилфосфо)амин динатрия моногидрат; Афон-302	77.99.26.8.Y. 2901.4.07 ВТ 002893	27.04.07	временно до 12.04.10
30	Нитрозобензолди-1,3-ол $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3$	698-31-7	Нитрозорезорцинол; нитро-мдигидроксибензол; нитро-3-гидроксифенол; Лакмоид	77.99.26.8.Y. 3267.5.07 ВТ 002909	10.05.07	временно до 27.04.10

№ п/п	Наименование вещества по IUPAC	№ CAS	Синонимы, торговые и фирменные названия	Номер гос. регистрации	Дата регистрации	Срок действия регистрации
				Номер РПОХБВ		
31	Пента-1,3-диен C_5H_8	504-60-9	1-Метилбутадиен (смесь изомеров); 1,3-пентадиен; пиперилен	77.99.26.8.У. 2453.4.07 ВТ 002745	12.04.07	временно до 13.09.08
32	Полимер проп-1-ена блок с этеном [[C_3H_6] _m [C_2H_4] _n] _x		Блоксополимер 1-пропена с этеном; блоксополимер пропилена с этиленом ударопрочный	77.99.26.8.У. 2567.4.07 ВТ 002830	18.04.07	постоянно
33	Полимер проп-1-ена с бут-1-еном [[C_3H_6] _m [C_4H_8] _n] _x	29160-13-2	Сополимер 1-пропилена с 1-бутиленом; сополимер пропилена с бутеном-1 статистический	77.99.26.8.У. 2566.4.07 ВТ 002829	18.04.07	постоянно
34	Полимер проп-1-ена с этеном и бут-1-еном [[C_3H_6] _l [C_2H_4] _m [C_4H_8] _n] _x	25895-47-0	Сополимер 1-пропилена с этиленом и 1-бутиленом; сополимер пропилена с этиленом и бутеном-1 статистический	77.99.26.8.У. 2568.4.07 ВТ 002831	18.04.07	постоянно
35	Полимер этена с проп-1-еном и 5-этилиденбицикло[2.2.1]гепт-2-еном [[C_2H_4] _l [C_3H_6] _m [C_9H_{12}] _n] _x	25038-36-2	Сополимер этилена с пропиленом и 5-этилиден-2-норборненом; полимер этилена с пропиленом и этилиденнорборненом; каучук СКЭПТ с ЭНБ	77.99.26.8.У. 2454.4.07 ВТ 002856	12.04.07	постоянно
36	Продукт (кубовый остаток) дистилляции фталевого ангидрида		Продукт (кубовый остаток) дистилляции фталевого ангидрида	77.99.26.8.У. 1955.3.07 ВТ 002871	29.03.07	постоянно
37	Продукт ректификации фталевого ангидрида		Продукт ректификации фталевого ангидрида	77.99.26.8.У. 1956.3.07 ВТ 002872	29.03.07	постоянно
38	Проп-2-ин-1-ол C_3H_4O	107-19-7	1-Гидрокси-2-пропин; 1-пропин-3-ол; 2-пропинол; пропиновый спирт; пропиоловый спирт; этинилметанол; ацетиленкарбинол; пропаргиловый спирт; входит в состав продукта Corrosion Inhibitor A262	77.99.26.8.У. 2460.4.07 ВТ 002876	12.04.07	временно до 22.03.10
39	Сосновое масло	8002-09-3	Сосновое масло; входит в состав продукта Corrosion Inhibitor A262	77.99.26.8.У. 2458.4.07 ВТ 002877	12.04.07	постоянно
40	α -[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенил]- ω -гидроксиполи(окси-1,2-этандинил) $C_{14}H_{22}O[C_2H_4O]_n$	9002-93-1	Этоксированный п-трет-октилфенол; моно(п-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фениловый) эфир полиэтиленгликоля; изооктилфеноксиполиэтоксизтанол; Тритон X; Тритон X 100; VactoCount IBC Solubizer Concentrate	77.99.27.8.У. 3172.5.07 ВТ 002879	07.05.07	временно до 26.03.10
41	Уреаза	9002-13-5	Входит в состав продукта ChemSpec Enzyme Buffer Solution	77.99.27.8.У. 3175.5.07 ВТ 002885	07.05.07	временно до 28.03.10
42	Циклопентан C_5H_{10}	287-92-3	Пентаметилен; циклопентан; Cyclopentane PU	77.99.26.8.У. 1954.3.07 ВТ 002597	29.03.07	временно до 19.03.10
43	Этилендиаминтетраацетат тетранатрия дигидрат $C_{10}H_{12}N_2Na_4O_8 \cdot 2H_2O$	10378-23-1	Этилендиаминтетрауксусной кислоты тетранатриевая соль дигидрат; (этилендинитрило)тетрауксусной кислоты тетранатриевая соль дигидрат; входит в состав продукта Buffer Lysing Powder	77.99.27.8.У. 3174.5.07 ВТ 002883	07.05.07	временно до 27.03.10