

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



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

№4 (151), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Х.Х. Хамидулина СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	2
М.В. Белова, К.К. Ильашенко, М.М. Потхверия ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ПОЗИЦИЙ ТОКСИКОМЕТРИИ.....	3
Г.С. Тархнишвили, В.А. Клевно СМЕРТЬ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ БУТАНА	10
В.В. Бортникова, Л.В. Крепкова, П.Г. Мизина, Т.А. Гуськова ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (POTENTILLA ALBA L.) ЭКСТРАКТА СУХОГО	15
Э.Ф. Репина, В.А. Мышкин, Д.О. Каримов, Г.В. Тимашева, Н.Ю. Хуснутдинова, Д.А. Смолянкин, С.С. Байгильдин, А.Б. Бакиров, А.Р. Гимадиева АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ.....	20
Н.А. Илюшина, Н.С. Аверьянова, Г.В. Масальцев, Ю.А. Ревазова СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ГЛИФОСАТА В МИКРОЯДЕРНОМ ТЕСТЕ IN VIVO	24
□ Экологическая токсикология В.А. Федюнин, А.А. Поромов, А.В. Смуров ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОРСКИХ ЗВЕЗД ASTERIAS RUBENS....	29
А.С. Комарова, Е.В. Угрюмова, Н.Ю. Тропин, А.Е. Шилова, А.А. Соколова, М.Я. Борисов СОДЕРЖАНИЕ РТУТИ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ЕВРОПЕЙСКОГО ХАРИУСА (THYMALLUS THYMALLUS (L.)) В РЕКАХ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ.....	35
□ Химическая безопасность ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЗАСЕДАНИИ СЕКЦИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА КОМИТЕТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ОБОРОНЕ	41
□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, Е.Я. Борисова, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева, Н.Ю. Борисова, Е.Л. Левицкая, Э.В. Кудрявцева, Т.В. Гайсинюк ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ	46
Н.И. Шеина, Е.В. Буданова, Л.И. Мялина, Л.П. Сазонова, В.В. Колесникова ОБОСНОВАНИЕ ПДК МИКРООРГАНИЗМА BEAUVERIA BASSIANA ШТАММ ОРВ-43 В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ.....	50
□ Юбилейные даты ПИНГИН МИГМАР АЛЕКСАНДРОВИЧ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ И 65-ЛЕТИЮ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ).....	53
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ КАНЦЕРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ, В СООТВЕТСТВИИ С СОГЛАСОВАННОЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ СИСТЕМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И МАРКИРОВКИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И СМЕСЕЙ.....	54
Kh.Kh. Khamidulina FROM THE EDITOR-IN-CHIEF.....	2
M.V. Belova, K.K. Ilyashenko, M.M. Potskhveriya PECULIARITIES OF THE TOXICOGENIC STAGE OF ACUTE POISONINGS WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL MEDICINES IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE FROM POSITION OF TOXICOMETRY	3
G.S. Tarhnishvili, V.A. Klevno DEATH BY INHALATION OF BUTANE	10
V.V. Bortnikova, L.V. Krepkova, P.G. Mizina, T.A. Guskova INVESTIGATION OF IMMUNOTOXICITY AND ALLERGENIC PROPERTIES OF DRY EXTRACT OF POTENTILLA ALBA L.	15
E.F. Repina, V.A. Myshkin, D.O. Karimov, G.V. Timasheva, N.Yu. Khusnutdinova, D.A. Smolyankin, S.S. Baigildin, A.B. Bakirov, A.R. Gimadieva ANTIHYPoxic ACTIVITY OF THE COMPLEX COMPOUND OF OXYMETHYLURACIL WITH ASCORBIC ACID.....	20
N. A. Ilyushina, N.S. Averianova, G. V. Masaltsev, Yu.A. Reazova COMPARATIVE INVESTIGATION OF GENOTOXIC ACTIVITY OF GLYPHOSATE TECHNICAL PRODUCTS IN THE MICRONUCLEUS TEST IN VIVO	24
□ Ecotoxicology V. A. Fedyunin, A.A. Poromov, A.V. Smurov INFLUENCE OF METALS ON SURVIVAL AND LIFE ACTIVITY OF STARFISHES ASTERIAS RUBENS.....	29
A.S. Komarova, E.V. Ugryumova, N.Yu. Tropin, A.E. Shilova, A.A. Sokolova, M.Ya. Borisov MERCURY CONTENT IN MUSCLE TISSUE OF EUROPEAN GRAYLING (THYMALLUS THYMALLUS (L.)) IN THE RIVERS OF THE VOLOGDA REGION	35
□ Chemical Safety DISCUSSION ON CHEMICAL SAFETY AT THE MEETING OF THE SECTION OF MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS OF THE EXPERT COUNCIL OF THE STATE DUMA COMMITTEE ON DEFENSE OF THE RUSSIAN FEDERATION .	41
□ News on toxicity and hazard of chemical and biological substances O.S. Kaldyrkaeva, E.V. Arzamastsev, E.Ya. Borisova, O.A. Terekhova, E.Yu. Afanasieva, N.Yu. Borisova, E.L. Levitskaya, E.V. Kudryavtseva, T.V. Gaysinyuk TOXICOLOGICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEW N-SUBSTITUTED AMINOAMIDES	46
N.I. Sheina, E.V. Budanova, L.I. Mjalina, L.P. Sazonova, V.V. Kolesnikova JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATION OF MICROORGANISM BEAUVERIA BASSIANA OPB-43 IN THE AIR OF WORKING AREA AND ATMOSPHERIC AIR OF POPULATED AREAS.....	50
□ Anniversary PINIGIN MIGMAR ALEKSANDROVICH (TO THE 90TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH AND 65TH ANNIVERSARY OF SCIENTIFIC ACTIVITY).....	53
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES CLASSIFICATION OF CARCINOGENIC CHEMICALS IN ACCORDANCE WITH THE GLOBALLY HARMONIZED SYSTEM OF CLASSIFICATION AND LABELING OF CHEMICALS AND MIXTURES	54

Уважаемые авторы и читатели!

Журналу «Токсикологический вестник» исполнилось 25 лет. Много за эти годы достигнуто. Сегодня журнал «Токсикологический вестник» отвечает современным требованиям мировых стандартов. В последние годы, благодаря скрупулезной работе редакции и редакционной коллегии журнал «Токсикологический вестник» имеет следующие показатели: суммарное число цитирований журнала в РИНЦ – 3789, место в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2017 г. – 1360, место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2017 г. по тематике «Биология» – 65, двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 0,49, пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,441.

Журнал «Токсикологический вестник» входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования (по состоянию на 25.06.2018 г.) и Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, утвержденный приказом Минобрнауки России от 12.12.2016 г. № 1586, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 12.02.2018 г. № 99 (по состоянию на 09.06.2018 г.).

В соответствии с письмом Минобрнауки от 18.05.2018 г. №13-3098 были скорректированы научные специальности в рамках групп научных специальностей, по которым издание входит в Перечень рецензируемых научных изданий.

Продолжая смотреть в будущее, коллектив журнала ставит перед собой задачи по дальнейшему развитию издания по следующим направлениям: повышение внешней привлекательности издания для авторов и читателей; повышение привлекательности издания для учреждений Роспотребнадзора и промышленных предприятий. Одним из основных направлений является обеспечение качества издания, включая международную видимость журнала: достижение международного состава авторов статей; привлечение высокоцитируемых авторов; увеличение доли научных обзоров; высокий научный уровень редакционной коллегии; качество системы рецензирования, включая привлечение международно признанных экспертов; внедрение редакционно-издательских систем; достижение соответствия формальным требованиям МНБД Web of Science Core Collection и Scopus.

Особое внимание в развитии журнала будет уделяться возможностям повышения востребованности и цитируемости научных статей авторов с использованием цифрового идентификатора объекта – DOI (Digital object identifier) или цифровой идентификатора объекта – современного стандарта обозначения предоставления информации в сети Интернет, используемого всеми крупнейшими международными научными организациями и издательствами) и способствующие вхождению в международные базы данных Scopus и Web of Science. Рост количества цитирований статей автора автоматически повысит его индекс цитирования и личный индекс Хирша – важнейшие наукометрические показатели на современном этапе развития науки.

В 2018 г. из жизни ушли такие столпы отечественной профилактической токсикологии, как член-корреспондент РАН Б.А. Курляндский, который основал журнал и все годы был его главным редактором; клинической токсикологии – академик РАН Е.А. Лужников. Но жизнь продолжается! В состав редакционной коллегии вошла новая плеяда прекрасных ученых: Радилев Андрей Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора Научно-исследовательского института гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России) и Иванов Максим Борисович – доктор медицинских наук, профессор, директор Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства (ФБУН ИТ ФМБА России).

*С уважением
главный редактор журнала
Х.Х. Хамидулина*

УДК 615.099-053 : 615.21

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ПОЗИЦИЙ ТОКСИКОМЕТРИИ

М.В. Белова^{1,2,3},
К.К. Ильяшенко¹,
М.М. Поцхверия^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы 129090, г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, 119991, Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Обследовано 406 пациентов в возрасте от 60 до 93 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами различной степени тяжести. Проанализированы номенклатура препаратов, вызвавших отравление, их сочетания. Проведен мониторинг концентраций психофармакологических препаратов в крови и моче до их отсутствия в биожидкостях. Выявлено, что у пациентов геронтологического возраста более половины отравлений происходит вследствие сочетанного приема препаратов двух и более фармакологических групп. Установлено, что у пациентов старше 60 лет при терапевтических концентрациях препаратов в крови могут регистрироваться признаки отравления легкой степени в случае употребления одного препарата, а при сочетанном приеме интоксикация носит более тяжелый характер. Для этой категории лиц характерно длительное выведение психофармакологических препаратов из организма на фоне лечебных мероприятий, что влияет на течение отравления – может способствовать смертельному исходу как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: острые отравления, психофармакологические препараты, концентрации, выведение, геронтология.

Введение. Совершенствование здравоохранения, улучшение условий жизни привело к «старению» населения по всему миру, особенно в развитых странах [1]. Согласно демографической статистике в настоящее время в России около 12,5 % населения составляют лица старше 60 лет [2]. В общей структуре острых экзотоксикозов в последнее десятилетие значительно увеличилась доля больных пожилого и старческого возраста [3-7].

Исследования в области гериатрической фармакологии и рациональной фармакотерапии показали, что физиологические процессы, сопровождающие старение, могут изменять фармакодинамику и фармакокинетику ряда лекарств [8-13].

Известно, что процесс реализации острой химической травмы определяется распределением

токсичных веществ в организме, которое зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного. Концентрация токсикантов в биологических средах организма, в частности в крови, определяет наличие токсикогенной стадии, тяжесть отравления. Временной фактор отражает связь между временем действия токсиканта и его токсическим эффектом.

Цель работы: изучение концентрационного и временного факторов при острых отравлениях психофармакологическими препаратами (ОПФП) у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы исследования. Обследовано 406 пациентов с ОПФП в возрасте от 60 до 93 лет. Среди них, согласно принятой классификации [14], было: лиц пожилого возраста (60-74 года) – 242 человека (59,6%); старческого

Белова Мария Владимировна (Belova Maria Vladimirovna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, доцент кафедры клинической токсикологии РМАНПО Минздрава России, manialabel@gmail.com
Ильяшенко Напиталина Константиновна (Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna), доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, toxikara@mail.ru
Поцхверия Михаил Михайлович (Pockhveriya Michael Mikhaelovich), кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, доцент кафедры клинической токсикологии РМАНПО Минздрава России, potskhveria@mail.ru

(75-90 лет) – 157 (38,7%); долгожителей - старше 90 лет - 7 человек (1,7%). Женщины составили 73%, мужчины – 27%. При поступлении в стационар больные были разделены по тяжести отравления согласно классификации Е.А. Лужникова [15]: с ОПФП легкой степени – 130 человек; средней – 115 и тяжелой – 161 пациент. Смертельный исход заболевания зарегистрирован у 80 (19,7%) больных.

Диагноз ОПФП был подтвержден путем идентификации психофармакологических препаратов (ПФП) и/или их метаболитов в моче больных. У 60 пациентов, наряду с этим, при поступлении в стационар исследовали концентрацию токсикантов и их метаболитов в крови, у 32 из них – в динамике.

Для скрининг-диагностики и качественного обнаружения ПФП в моче использовали иммунохроматографический метод (ИХА) и тонкослойную хроматографию по рекомендованным методикам [16]. Качественное и количественное определение ПФП и их метаболитов в моче и сыворотке крови проводили методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Thermo Trace GC Ultra с масс-спектрометрическим детектором DSQ II (США). Колонка TR-5MS, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина плёнки неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм. Газ-носитель гелий. Использовали температурную программу от 50 до 280°C. Детектирование проводили по полному ионному току в диапазоне m/z 45-650, ионизацию электронным ударом с энергией 70 eV. Для идентификации веществ использовали компьютерную библиотеку масс-спектров Pflieger, Maurer & Weber Library for Drugs and Pesticides. Стандартные растворы лекарственных веществ в метаноле готовили из субстанций методом серийных разведений. Пробоподготовку образцов проводили путём жидкость-жидкостной экстракции [16,17].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 10.0. Результаты выражали в виде медианы и межквартильного диапазона.

Результаты и обсуждение. По результатам химико-токсикологического анализа было установлено, что в 42,6% случаев (173 пациента) отравление произошло вследствие приема одного препарата, у 233 человек (57,4%) были обнаружены 2 и более ПФП.

Один препарат обнаруживали в 71,5% случаев отравлений легкой, в 41,7% – средней, в 21,1% - тяжелой степени тяжести. При этом у пациентов с отравлениями легкой и средней тяжести, в основном, присутствовали препараты бензодиазепинового (феназепам, диазепам) или барбитурового ряда (фенбарбитал), в отдельных случаях – димедрол, донормил; при тяжелых ОПФП

– клозапин, амитриптилин, хлорпротексен и другие антидепрессанты, также карбамазепин, фенбарбитал

Среди сочетанных отравлений у 172 пациентов в биосредах были обнаружены 2 препарата, что составило 73,8%. Наиболее часто (у 104 пациентов) встречались сочетания препаратов барбитурового и бензодиазепинового ряда, такие как, фенбарбитал с феназепамом или с диазепамом, циклобарбитал с диазепамом. Указанные препараты имеют сходный механизм фармакологического действия, тем самым потенцируя и пролонгируя эффект друг друга [9, 10, 18, 19], их метаболизм осуществляется одним и тем же изоферментом цитохрома P450 [18], что может ограничивать детоксикационные процессы, особенно в случае превышения дозировки.

Вторым по частоте было сочетание амитриптилина с бензодиазепинами – 15 случаев. Являясь ингибиторами метаболических ферментов, трициклические антидепрессанты, особенно амитриптилин, оказывают существенное влияние на фармакокинетику и токсичность многих лекарственных препаратов, в частности, бензодиазепинов [18, 20]. Известно, что при совместном приеме, они потенцируют действие друг друга с увеличением токсичности.

У 9 пациентов было выявлено сочетание бензодиазепинов (прежде всего диазепам или феназепам) с клозапином. Этим препаратам свойственно наличие дезметильных активных метаболитов, кумулятивного эффекта; с точки зрения фармакодинамики они потенцируют действие друг друга с усилением токсических эффектов. Есть сведения, что сочетание клозапина с диазепамом повышает риск развития дыхательной недостаточности, делирия, нарушений сознания, сердечной деятельности, а с клозапином вызывает резкое падение АД [7, 18-21]. В единичных случаях производные бензодиазепина сочетались с карбамазепином, производными фенотиазина, донормилом.

Среди сочетаний, не содержащих бензодиазепины, отмечали одновременный прием с барбитуратами карбамазепина – 6 случаев, амитриптилина, клозапина, фенотиазина – по 5 случаев. У единичных больных выявлялись другие сочетания препаратов.

У 51 человека (21,9%) в биосредах были обнаружены ПФП из трех фармакологических групп, а в остальных 4,3% наблюдений был установлен прием еще большего числа наименований различных препаратов. Наиболее часто, по-прежнему, встречалось сочетание барбитуратов и бензодиазепинов, в качестве третьего препарата были трициклические антидепрессанты (амитриптилин, импрамин) – 10 случаев, клозапин – 9 случаев, карбамазепин – 6, хлорпротексен – 4,

димедрол, фенотиазины, сульпирид, зопиклон – единичные случаи. Кроме того, у 9 больных было сочетание amitриптилина, клозапина и бензодиазепинов, по 4 случая хлорпротексена, клозапина и бензодиазепинов и карбамазепина, клозапина и бензодиазепинов.

Как известно, сочетание нескольких лекарственных препаратов может обуславливать возникновение серьезных нежелательных явлений, частота которых у лиц пожилого и старческого возраста составляет от 4 до 46% [7, 11, 12, 21].

В таблице 1 представлены концентрации препаратов, обнаруженные в крови больных при поступлении в стационар. При их сопоставлении с клинической картиной отравления отдельных пациентов установлено, что признаки интоксикации у части из них проявляются уже при уровнях токсикантов, которые принято считать терапевтическими или пороговыми токсическими [22]. Такие концентрации ПФП выявлялись при легких и среднетяжелых отравлениях (рис.1), а также при тяжелых в случаях их сочетанного применения (рис.2).

Изложенное выше подтверждает клинический пример 1.

Больная X, 76 лет, за 3-4 часа до госпитализации приняла неизвестное количество таблеток феназепама. На догоспитальном этапе был промыт желудок зондовым методом, введены энтеросорбенты. При поступлении в стационар наблюдали симптомы отравления легкой степени: резкая заторможенность, сонливость, нарушения координации, замедленность речи. Данные, представленные на рисунке 1 показывают, что при поступлении в стационар концентрация феназепама в крови больной составляла 0,09 мкг/мл, что соответствует его терапевтическому уровню, в моче – 0,35 мкг/мл. Лечение включало: введение антидота – анексата, проведение фармакологической стимуляции кишечника, инфузионную терапию в объеме 4 л в сутки с форсированием диуреза.

Через сутки состояние больной улучшилось, восстановился уровень сознания, появилась устойчивость походки, однако сохранялись слабость, сонливость.

На фоне проводимого лечения к 6 суткам препарат обнаруживали только в моче в концентрации 0,09 мкг/мл.

Данный пример демонстрирует наличие у пациентки старческого возраста отравления феназепамом легкой степени при его терапевтической концентрации в крови. Следует отметить, что, несмотря на низкие исходные концентрации, длительность выведения феназепама с мочой превышала 6 суток.

Пример 2. Больная N, 85 лет, за 12-13 часов до приезда бригады скорой медицинской помощи могла принять неизвестное количество ами-

Концентрация, мкг/мл

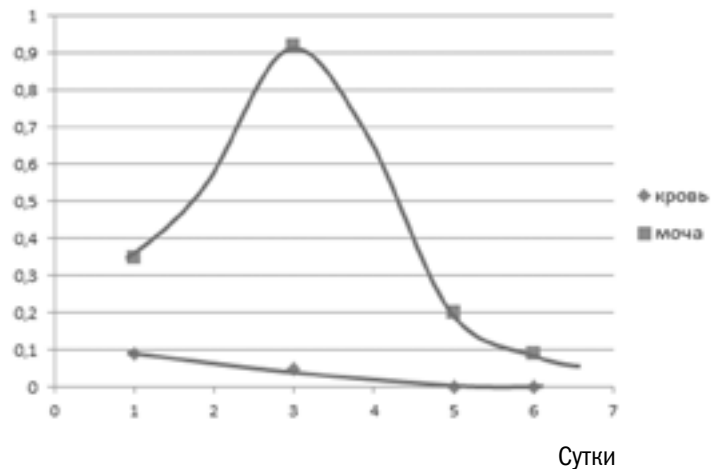


Рис. 1. Изменение концентрации бензодиазепинов в крови и моче больной с острым отравлением феназепамом на фоне лечения (клинический случай 1)

Концентрация, мкг/мл

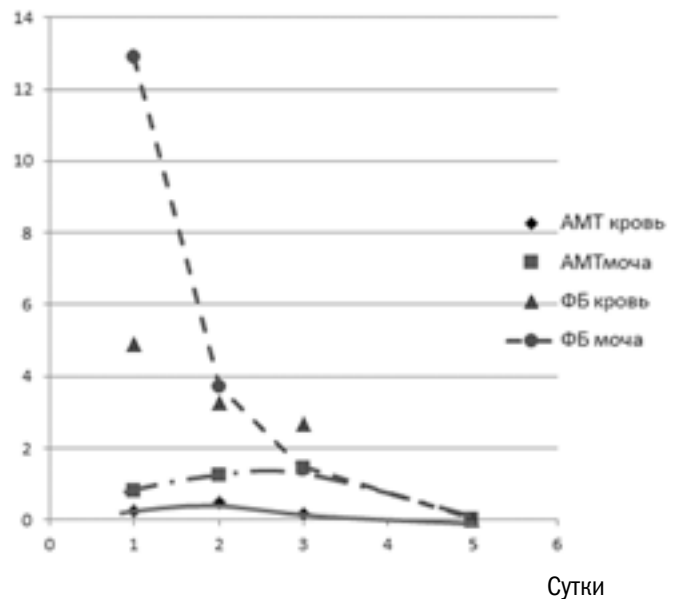


Рис. 2. Изменение концентрации амитриптилина (АМТ) и фенобарбитала (ФБ) в крови и моче больного на фоне лечения (клинический случай 2)

триптилина и фенобарбитала. При поступлении в стационар уровень нарушения сознания соответствовал поверхностной коме, отмечали нарушения внешнего дыхания по смешенному типу. Больная была интубирована, проводили искусственную вентиляцию легких. В крови больной обнаружен амитриптилин в концентрации 0,25 мкг/мл и фенобарбитал – 4,9 мкг/мл, что соответствует их терапевтическим уровням (рис.2). Лечение включало: зондовое промывание желуд-

Исходные концентрации психофармакологических препаратов в крови больных старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами

Вещество	Число наблюдений	Диапазон обнаруженных концентраций, мкг/мл	Концентрации [16], мкг/мл		
			Терапевтические	Токсические	Летальные
Фенобарбитал	24	2,9 - 64,0	10 -40	60 -80	Более 100
Карбамазепин	16	0,13 - 26,0	4,5 -9,0	12-15	Более 25
Амитриптилин	19	0,14 - 1,90	0,05-0,2	0,2 -0,55	0,6 - 16,7
Клозапин	10	0,08 -2,82	0,2 -0,6	0,8 -1,3	Более 1,5
Диазепам	16	0,17 - 5,70	0,125-0,75	1,5 -5	Н.д.
Аминазин	4	0,48 - 1,72	0,05 -0,5	0,5-2,0	Более 3,0

ка, введение энтеросорбентов, кишечный лаваж, ИВЛ, гемодиализацию, инфузионную терапию с форсированием диуреза.

На фоне терапии на 2-е сутки обнаружено повышение в крови содержания амитриптилина до уровня токсических концентраций (0,47 мкг/мл) и снижение – уровня фенобарбитала. В результате проводимого лечения к 5-м суткам ПФП в крови и моче не были обнаружены (рис.2).

Данный пример показывает, что при сочетанном отравлении двумя фармакологическими препаратами и терапевтических концентрациях их в крови при определенных условиях может развиваться отравление тяжелой степени.

Подобная динамика концентрации указанных ПФП в крови больной объясняется несколькими факторами. Установлено, что трициклические антидепрессанты, особенно амитриптилин, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику многих лекарственных препаратов, в частности, бензодиазепинов и барбитуратов, могут изменять их действие и повышать токсичность [11, 18, 20]. Ранее нами было показано, что даже у лиц моложе 60 лет при сочетанных отравлениях токсические эффекты клинически проявляются при терапевтических и пороговых концентрациях ПФП в связи с синергизмом действия [17, 23]. Этим фактом можно объяснить выявленные низкие концентрации ПФП не только в данном случае, но и у других пациентов с сочетанными отравлениями.

Другой не менее важной причиной является длительное пребывание препаратов в организме до начала лечения – 12-13 часов. За этот период

они имели возможность не только всосаться, но и распределиться в ткани и депонироваться там, а также частично метаболизировать [9].

Следует отметить, что при отравлениях карбамазепином и козапином в отдельных случаях их концентрации достигали смертельного уровня (табл.1).

Некоторые авторы отмечали, что в старческом возрасте влияние лекарств на организм имеет существенные особенности [8, 13, 24]. Это связано с уменьшением в тканях числа специфических рецепторов, при том, что их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и возвращается [7, 9].

Так препараты, действующие на ЦНС, могут давать неожиданно более сильные эффекты при обычных концентрациях в крови, действие седативных и снотворных лекарственных средств пролонгируется. Например, барбитураты у лиц старшего возраста часто вызывают спутанность сознания или парадоксальное возбуждение, чаще угнетают функцию дыхания, могут вызвать летаргию и кому, а их противосудорожный эффект менее выражен [9, 10, 12, 19].

Седативный эффект бензодиазепинов проявляется при более низких дозах и концентрациях в крови, чем у молодых [9]. У отдельных больных при терапевтическом приеме феназепама отмечаются признаки его передозировки: сонливость, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки, спутанность сознания [19].

У лиц геронтологического возраста повышается чувствительность к нейролептикам, транквилизаторам и антидепрессантам, осо-

бенно группы третичных аминов (амитриптилин, имипрамин, их метаболиты), которые могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания. Авторы объясняют это изменением метаболизма указанных веществ в связи с возрастными изменениями печени [10, 24].

Существует еще несколько возможных объяснений невысоким концентрациям ПФП при отравлениях у лиц пожилого возраста. Во-первых, в пожилом возрасте «наблюдается функциональная перестройка желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению или задержке всасывания лекарственных веществ» [8]. Например, всасывание в желудке барбитуратов может снижаться, а ПФП основного характера, таких как, амитриптилин, лепенекс, фенотиазины – увеличиваться [9, 13].

Важную роль играет замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника, что может способствовать более медленному, но длительному всасыванию ПФП из-за более длительного пребывания в желудке и кишечнике. Это создает невысокие концентрации токсиканта в крови, которые, тем не менее, учитывая повышенную чувствительность к этим препаратам, могут вызвать отравление, а фор-

мирующееся «депо» в кишечнике, поддерживает проявления интоксикации.

Известно, что с возрастом происходит относительное увеличение содержания жира в организме и снижение мышечной массы и жидкости [1, 13]. Повышение массы жира в организме увеличивает объем распределения липофильных препаратов (амитриптилина, диазепам, лепенекса, фенотиазин), что может способствовать задержке их в организме и увеличивать период полувыведения.

Помимо чисто фармакокинетических процессов, распределение лекарственных средств у лиц старше 60 лет изменяют также циркуляторные нарушения: снижение сердечного выброса на 1% в год, замедление кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости. Снижение печеночного кровотока ведет к уменьшению метаболического клиренса лекарственных средств, скорость метаболизма которых определяется кровотоком [1, 13, 10, 24, 25].

Измерение концентраций ПФП в крови пациентов в динамике выявило достаточно длительное пребывание их в кровотоке даже на фоне терапии. Как видно из представленных клинических примеров, у пожилых больных концентрация ПФП в крови снижается медленно, так же, как и выведение токсикантов с мочой.

Таблица 2

Длительность выведения психофармакологических препаратов с мочой у больных старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами

Название препаратов	Длительность обнаружения в моче, час			
	Выжившие		Умершие	
	моно-отравление	сочетанное отравление	моно-отравление	сочетанное отравление
Барбитураты	51 (36;72)	78 (60;96) *	69 (54;84)	96 (90;120)* ¹
Карбамазепин	27 (24;36)	60 (42;78)*	нет	78 (66;90)
Амитриптилин	54 (42;72)	60 (42;66)	90 (72;120) ¹	126 (96;144) ¹
Клозапин	54 (48;66)	78 (60;90)*	96 (84;120)* ¹	132 (114;168)* ¹
Бензодиазепины	48 (36;66)	78 (66;102)*	78 (60;84) ¹	120 (96;144)* ¹

Примечание:

*- Статистически значимое различие от лиц с моно-отравлением в группах выживших и умерших больных (по методу Манна-Уитни)

¹ - Статистически значимое различие между одноименными группами выживших и умерших больных (по методу Манна-Уитни)

В таблице 2 представлены медианные значения и интерквартильный диапазон сроков обнаружения ПФП в моче. Они составляют для разных ПФП от 27 до 132 часов, причем у ряда пациентов амитриптилин, клозапин и их метаболиты в случаях сочетанных отравлений обнаруживались до 168 - 186 часов.

Такая ситуация объясняется возрастным снижением функциональных возможностей почек даже при отсутствии сопутствующих заболеваний. У лиц пожилого возраста выведение лекарственных веществ почками замедлено в результате атрофии преимущественно кортикального слоя, уменьшения количества активных клубочков, гистологических изменений клубочков и базальной мембраны канальцев. Артериолонефросклероз приводит к уменьшению функции в среднем на 1% в год после 50-летнего возраста. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцевой секреции и реабсорбции. К физиологическим изменениям добавляется снижение функции почек, вызываемое патологическими процессами, часто наблюдаемыми в пожилом возрасте (сердечная недостаточность с низким выбросом, хронический пиелонефрит, нефросклероз) [2, 10, 13, 24].

То есть длительное выведение токсиканта из организма можно считать характерной особенностью ОПФП лиц старшего возраста.

Из таблицы 2 следует, что при сочетанном приеме статистически значимо удлиняется время выведения из организма клозапина, барбитуратов и бензодиазепинов более чем на сутки, карбамазе-

пина вдвое, и практически не изменяется выведение амитриптилина. Кроме того обнаружено, что у умерших в последствии больных как в случаях моно-, так и сочетанных отравлений длительность пребывания токсикантов в крови статистически значимо выше в 1,4- 1,5 раза.

Очевидно, что длительность пребывания токсиканта в организме влияет на течение отравления – может способствовать смертельному исходу как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений. Таким образом, лица геронтологического возраста с ОПФП требуют более пристального внимания при выборе методов детоксикации и длительности их проведения.

Выводы.

1. У пациентов геронтологического возраста в 57,4% наблюдений отравление происходит вследствие сочетанного приема психофармакологических препаратов двух и более фармакологических групп.

2. В геронтологическом возрасте при терапевтических концентрациях психофармакологических препаратов в крови больных могут регистрироваться признаки отравления легкой степени при употреблении препаратов одной группы, в случаях их сочетанного приема интоксикация носит более тяжелый характер.

3. Для пациентов старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами характерно длительное (до 120 – 186 часов) их выведение из организма на фоне лечебных мероприятий. При этом при сочетанных отравлениях этот период от 1,4 до 2,2 раза продолжительнее, чем при моноотравлениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С., ред. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4-х т. Т.3 Клиническая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С., ред. Стационарное. Профессиональный врачебный подход. Нац. руководство. М.: Эксмо; 2014.
3. Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. Токсикологический вестник; 2017;1:10-14
4. Андреев А.Г., Козак М.В., Гладченко Ю.Л., Парфенов Л.Л. Особенности острых отравлений у лиц пожилого возраста. 31.01.2012. Available at: <http://teleconf.ru/sektsiya-7.-problemyi-medititsinyi-i-psihologii/osobennosti-ostryih-otravleniy-u-lits-pozhologo-vozrasta.html>
5. Hu Y.H., Chou H.L., Lu W.H., Huang H.H., Yang C.C., Yen D.H. et al. Features and Prognostic Factors for Elderly with Acute Poisoning in the Emergency Department. J Chin Med Assoc; 2010;73(2):78-87.
6. Gheshlaghi F, Jafar Salehi M. Suicide attempts by self-poisoning among the elderly. J Res Med Sci; 2012;17 (2):272-275.
7. Von Euler M., Eliasson E., Ohlen G., Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol. Drug Safety; 2006;15(3):179-184.
8. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта. Русский медицинский журнал. 1997; 20:2 Available at: http://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Poghiloy_bolynoy_v_praktike_terapevta/#ixzz4Si9xK0PI
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., ред. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство. М.:Litterra; 2002.
10. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарства в гериатрической практике. Фарматека; 2008;8:13-19.
11. Манешина О.Б., Белоусов Ю.Б. Лекарственные взаимодействия и количество назначаемых лекарств у пожилых. Фарматека; 2008; 20:89-93
12. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. Consult. Pharm; 2008; 23(4):324-334.
13. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение II) Сибирский мед. журнал; 2010;8:174-177.
14. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
15. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – 3-е изд. перераб. и дополн. М.: Медицина; 1999.
16. Белова М. В., Лисовик Ж. А., Клюев А. Е., Колдаев А.А., Остапенко Ю.Н., сост. Химико-токсикологический анализ острых химических отравлений. сб. ст. М.: 000 «Графикон Принт», 2007.
17. Лисовик Ж.А., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Лужников Е.А. Методы химико-токсикологического анализа в диагностике сочетанных отравлений психотропными препаратами. Токсикологический вестник; 2008;5:2-6
18. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств. Психиатрия и психофармакотерапия; (ч.1).2000;2 (6):172-176; (ч.II).2001; 3 (1):20-24.
19. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. [Электронный ресурс] Режим доступа <https://www.rlsnet.ru>
20. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакотерапия; 2001; 3 (1): 4-8.
21. Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety; 2007;30(10):911-918
22. Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. Bulletin of TIAFT; 1996;26 (1): Supplement
23. Поцхверия М.М., Ильяшенко К.К., Карева М.В., Белова М.В., Лисовик Ж.А. Комбинированные с этиловым алкоголем и сочетанные отравления психотропными препаратами. Анестезиология и реаниматология; 2008;6:34-36.
24. Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. Медицинская практика;2010; 41 (2):11-14.
25. Дворецкий Л.И., ред. Пожилой больной. М.: Русский Врач; 2001.

REFERENCES:

- Melentyeva. Vol. 3. Clinical geriatrics. M.: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
- Lazebnik L. B., Vertkin A. L., Konev V. Y., Li E.D., Skotnikov A.S. Aging. The professional medical approach. National guide. – M.: Eksmo, 2014. (in Russian)
- Ilyashenko K. K., Simonova A. Yu., Belova M.V. Structural analysis of acute poisonings in elderly and senile age. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*; 2017; 1: 10-14. (in Russian)
- Andreev, A. G., Kozak, M. V., Gladchenko, Y. L., Parfenov, L. L. Characteristics of acute poisoning in the elderly. (in Russian) Available at: <http://tele-conf.ru/sektsiya-7.-problemyi-medsitsinyi-i-psiologii/osobennosti-ostriyih-otравleniy-u-lits-pozhilogo-vozrasta.html>
- Hu Y.H., Chou H.L., Lu W.H., Huang H.H., Yang C.C., Yen D.H. et al. Features and Prognostic Factors for Elderly with Acute Poisoning in the Emergency Department. *J Chin Med Assoc*; 2010;73(2):78-87
- Gheshlaghi F, Jafar Salehi M. Suicide attempts by self-poisoning among the elderly. *J Res Med Sci*; 2012;17 (2):272-275.
- Von Euler M., Eliasson E., Ohlen G., Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*; 2006;15(3):179-184.
- Dvoretzkiy L.I. Elderly patient in the practice of a therapist. *Russkij medicinskij zhurnal (Russian medical journal)*; 1997; 20 :2 (in Russian) Available at: http://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Poghiloy_bolynoy_v_praktike_terapevta/#ixzz4Si9xKoPl
- Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: A guide for practitioners. Ed. by Belousov Yu. B., Leonova M. V. Moscow: Litterra; 2002. (in Russian)
- Belousov Yu. B, Leonova M. V. Features of the use of drugs in geriatric practice. *Pharmateca*; 2008; 8:13-19 (in Russian)
- Maneshina O. B., Belousov Yu.B. Drug interactions and the number of prescribed drugs in the elderly. *Pharmateca*; 2008; 20:89-93 (in Russian)
- Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult. Pharm*; 2008; 23(4):324-334.
- Kharkov E.I., Davydov E.L., Grinstein Y.I., Kusaev V.V. Peculiarities of pharmacotherapy in elderly and senile age (II) *Sibirskiy medicinskij journal*; 2010; 8:174-177 (in Russian)
- Kishkun A. A. The biological age and aging: possible definitions and ways of correction. A guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
- Luzhnikov E. A. Clinical toxicology. M.: Medicine; 1999. (in Russian)
- Belova M.V., Lisovik J.A., Kluyev A.E., Koldaev A.A., Ostapenko Yu.N. Chemical-toxicological analysis of acute chemical poisoning. M.: Graphikon-Print; 2007. (in Russian)
- Lisovik J.A., Belova M.V., Ilyashenko K.K., Petrov S.I., Luzhnikov E. A. Methods of chemical-toxicological analysis in the diagnosis of combined poisoning with psychotropic drugs. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*; 2008;5:2-6 (in Russian)
- Malin D.I. Drug interactions of psychotropic drugs. *Psychiatry and psycho-pharmacotherapy*; (part 1); 2000; 2(6): 172-176; (part II); 2001; 3(1): 20-24. (in Russian)
- Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. (in Russian) Available at: <https://www.rlsnet.ru>
- Andrusenko M. P., Morozova M. A. Combined use of antidepressants and neuroleptics in affective disorders and schizophrenia: indications for use, side effects and complications. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*; 2001; 3 (1): 4-8. (in Russian)
- Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*; 2007;30(10):911-918
- Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. Bulletin of TIAF; 1996;26(1): Supplement.
- Potskhveria M.M., Ilyashenko K.K., Kareva M.V., Belova M.V., Lisovik J.A. Combined with ethyl alcohol and combined poisoning with psychotropic drugs. *Anesthesiology and reanimatology (Anesthesiology and Intensive Care)*; 2008; 6: 34-37. (in Russian)
- Gazizov R. M. Fundamentals of drug therapy in elderly and senile age. *Medicinskaja praktika (Medical practice)*; 2010; 41 (2): 11-14. (in Russian)
- Elderly patient. Ed. by Dvoretzkiy L.I. M.: Russkij vrach; 2001. (in Russian)

M.V. Belova^{1,2,3}, K.K. Ilyashenko¹, M.M. Potskhveriya^{1,3}

PECULIARITIES OF THE TOXICOGENIC STAGE OF ACUTE POISONINGS WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL MEDICINES IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE FROM POSITION OF TOXICOMETRY

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Examinations of 406 patients aged from 60 to 93 years with acute poisoning with psychopharmacological medicines of varying severity were performed. The nomenclature of preparations that caused poisonings and combinations were analyzed. The concentrations of psychopharmacological preparations in blood and urine were monitored until they were absent in biological fluids. It was revealed that in patients of gerontological age more than half of poisonings occur as a result of combined intake of drugs of two or more pharmacological groups. It has been found that in patients older than 60 years with therapeutic concentrations of drugs in blood, symptoms of mild poisoning can be recorded in the case of use of one drug, and when combined intoxication is more severe. This category of persons is characterized by long-term excretion of psychopharmacological medicines from body during treatment, that influences the course of poisoning – can contribute to the fatal outcome as a result of prolonged intoxication and the development of life-threatening complications.

Keywords: acute poisoning, psychopharmacological medicines, concentrations, excretion, gerontology.

Материал поступил в редакцию 28.05.2018 г.



УДК 340.67 : 615.099 : 615.22

СМЕРТЬ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ БУТАНА

Г.С. Тархнишвили^{1,2},
В.А. Клевно^{1,2}

¹ГБУЗ Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», 111401, г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, ФУВ кафедра судебной медицины, РФ, 129110, г. Москва, Российская Федерация

Всвязи с повсеместным распространением табакокурения и аксессуаров для него множество подростков в мире и в нашей стране ингалируют газ для заправки зажигалок (бутан) – данное явление носит название «сниффинг», при этом встречаются случаи внезапной смерти при совершении активных действий. Это связано с тем, что бутан является ингаляционным наркотиком и сенсibiliзирует миокард к аритмогенным эффектам катехоламинов. В экспериментах на крысах был показан аритмогенный и вторичный ишемический эффект при ингаляции бутана. Смерть наступает в результате внезапно возникших аритмий.

Ключевые слова: бутан, ингаляционный наркотик, аритмия.

Введение. На сегодняшний день все большую актуальность приобретают вопросы химической безопасности в связи с увеличением использования в промышленности и быту химических веществ, представляющих токсическую опасность для организма человека.

В связи с повсеместным распространением табакокурения в мире и в нашей стране повсеместно общедоступны аксессуары для табакокурения, в том числе и баллоны для заправки зажигалок. Содержащийся в них газ (бутан) подростки ингалируют с целью достижения эйфории. В зарубежной литературе данное явление получило название «сниффинг» и известно оно еще с семидесятых годов прошлого столетия [1].

Бутан, как и остальные низшие члены его гомологического ряда, является ингаляционным наркотиком [2]. На сегодняшний день единой общепринятой теории наркоза не существует, однако, наиболее доказательной и общепринятой является мембранная теория наркоза, согласно которой, молекулы анестетика влияют на мембраны клеток, изменяя потенциал действия, что наиболее выражено в центральной нервной системе и кардиомиоцитах обладающих функцией проводимости [3]. В результате происходит сенсibiliзация миокарда к аритмогенным эффектам катехоламинов (адреналина), один из механизмов которой связан с нарушением обмена кальция [4].

На сегодняшний день бутан является одним из самых часто используемых токсикантов, при употреблении которых наступала смерть детей в Московской области. Известное количество случаев отравления бутаном у детей, превышает

показатели смертельного отравления этиловым спиртом и наркотическими веществами по Московской области в десять раз [5].

Материалы и методы исследования. Были изучены 34 акта судебно-медицинского исследования и заключения эксперта из архива Московского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в период с 2007 по 2016 годы. Критериями выбора являлись анамнестические данные об употреблении бутана из баллонов для заправки зажигалок (аэрозолей) перед смертью и обнаружение бутана при посмертном судебно-химическом исследовании.

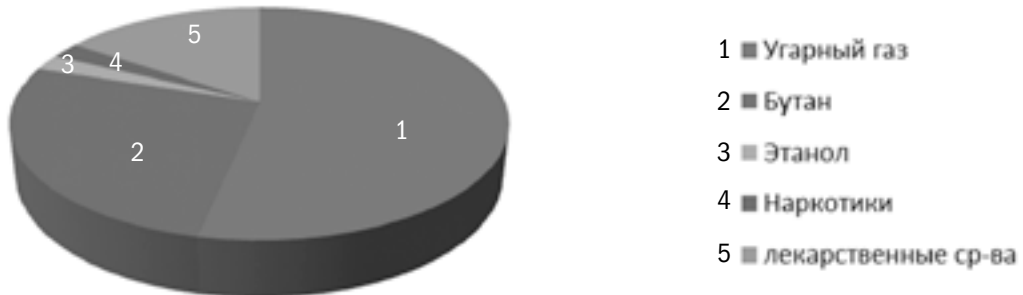
Для моделирования остро наступившей смерти при ингаляции бутан-содержащих газовых смесей, были проведены эксперименты на лабораторных животных. Эксперименты проводились на 40 крысах, самцах линии Вистар, массой 300-350 г.

При обработке архивного материала мы вычленили случаи, когда имелись достоверные сведения о совершении потерпевшими активных действий перед смертью, а также условий для эмоционального волнения (условия для гипердреналинемии).

Из всей выборки в 26 (76,5%) случаях нам удалось изучить обстоятельства, при которых произошла смерть подростка, при этом во всех случаях (100%) были установлены сведения о совершении активных действий подростками после ингаляции бутана, непосредственно перед наступлением смерти. В остальных случаях достоверные анамнестические данные обнаружить не удалось, в связи с чем, группа с известным анам-

Тархнишвили Георгий Сергеевич (Tarkhnishvili Georgij Sergeevich), заведующий Химкинским судебно-медицинским отделением ГБУЗ МО Бюро СМЭ, аспирант кафедры судебной медицины ФУВ, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, tarkhnishvili@sudmedmo.ru
Клевно Владимир Александрович (Klevno Vladimir Aleksandrovich), д.м.н., начальник ГБУЗ МО Бюро СМЭ, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ФУВ, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, vladimir.klevno@yandex.ru

Смертельные отравления среди детей в 2016 году в Московской области



незом, нами была выделена из основной выборки в отдельную, для более детального анализа. При анализе обстоятельств происшествия мы выделяли случаи, где имелись условия для так называемого «спугивания» подростков ингалирующих бутан. Спугивание сопровождается эмоциональным волнением и соответственно создает условия для гипердреналинемии. Спугивающими факторами выступали подъехавшие на остановку, где сидели подростки, сотрудники полиции или подошедшие в торговом центре или на рынке сотрудники охраны; пришедшие домой, либо внезапно позвонившие родители; опасность попасться учителю в учебном классе во время перемены; громко лопнувший в подъезде воздушный шарик и крики соседей. Другими факторами для гипердреналинемии являлись различные виды физической активности: бег, активный спуск по лестничному маршу и т.д. Всего случаев сопровождающихся активной гипердреналинемией оказалось 13, что составило 50% от рассматриваемой выборки. В оставшихся 13 (50%) случаях гипердреналинемия была связана с эмоциональным фоном – при общении с присутствующими подростками, либо с общим галлюцинаторным фоном, вследствие ингаляции бутана.

При анализе медицинской документации мы выделили ряд макроскопических и микроскопических признаков, которые, на наш взгляд, имеют наибольшее применение и значение. (табл. 1)

Как видно из приведенных данных, морфологическими признаками с наибольшей вероятностью являлись, так называемые, признаки быстро наступившей смерти (жидкое состояние крови, полнокровие внутренних органов, пятна Тардье), признаки острой сердечной недостаточности (отек стромы миокарда, фрагментация кардиомиоцитов, отек легких), при этом фрагментация кардиомиоцитов указывает на фибрилляцию желудочков. Указанная морфологическая картина в сочетании с выявляемым повышен-

ным уровнем тропонина I в крови, указывают на острую смерть при явлениях фибрилляции желудочков и вторичного ишемического повреждения кардиомиоцитов.

Для моделирования остро наступившей смерти при ингаляции бутан-содержащих газовых смесей, были проведены эксперименты на лабораторных животных. Эксперименты проводились на 40 крысах, самцах линии Вистар, массой 300-350 г для моделирования острого отравления животные помещались в фиксирующее устройство (модернизированная автором пластиковая бутылка объемом 0,5 л). После того, как животное успокаивалось, на лапы наносился гель, после чего закреплялись электроды типа «крокодил». Производилась электрокардиография в I, II, III стандартных отведениях. После животное помещалось в затравочную камеру, куда вводился бутан из баллона для заправки зажигалок. По массе введенного газа рассчитывалась концентрация его в затравочной камере. Для исключе-



Рис. 2. Экспериментальное животное в фиксирующем устройстве при электрокардиографии.

Морфологические признаки и их вероятности

Морфологические признаки	вероятность
Наружные признаки	
Наличие признаков рвоты	0,32
Наличие пены в дыхательных путях	0,38
Цианоз лица	0,65
Вздутие живота	0,06
Внутренние признаки	
Эмфизема легких	0,26
Жидкое состояние крови	1,0
Пятна Тардые	0,91
Макроскопически – отек легких.	0,85
Макроскопически – отек мозга.	0,35
Полнокровие внутренних органов	1,0
Микроскопические признаки	
Отек стромы миокарда	0,85
фрагментация кардиомиоцитов	0,85
Контрактурные изменения кардиомиоцитов	0,38
Миолиз кардиомиоцитов	0,09
Волнообразная деформация кардиомиоцитов	0,5
Иные острые дистрофические изменения кардиомиоцитов	0,56
Микроскопически - отек легких.	0,91
Микроскопически – отек мозга.	0,91
Данные биохимического исследования	
Гипогликемия крови (до 3,3 ммоль/л)	0,19
Нормогликемия крови (3,3-7,8 ммоль/л)	0,13
Гипергликемия крови (свыше 7,8 ммоль/л)	0,69
Тропонин I (свыше 6 нмоль/л)	1,0

Таблица 2

Показатели сердечной деятельности интактной группы крыс

Показатель	PQ (мс)	QRS(мс)	QT(мс)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	ЧСС
Среднее значение	28,5	41,7	81,1	0,25	0,042	0,1525	521,9
Отклонение	2,5	2,7	3,1	0,03	0,02	0,0235	13,86

Таблица 3

Показатели сердечной деятельности крыс при ингаляции бутана

Показатель	PQ (мс)	QRS(мс)	QT(мс)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	ЧСС
Среднее значение	45	77,5	109,5	0,575	0,24	0,305	535,5
Отклонение	2	4,5	5,6	0,11	0,072	0,047	18

Таблица 4

Показатели сердечной деятельности крыс с отравлением бутаном в сочетании с действием адреналина

Показатель	PQ (мс)	QRS(мс)	QT(мс)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	ЧСС
Среднее значение	23,5	78	112,5	0,71	0,37	0,34	587,2
Отклонение	4,2	4,8	6,5	0,188	0,08	0,06	17,92

ния гипоксии в затравочную камеру добавлялся чистый кислород. Производилось наблюдение с фиксацией состояния животного, во время всего эксперимента, с записью ЭКГ на ключевых этапах.

Из приведенных выше данных (табл. 2,3) следует, что в наибольшей степени при ингаляции бутана страдает проведение импульса по желудочкам и фаза реполяризации желудочков, что проявляется удлинением интервала QT. Интервал QT отражает продолжительность электрической активности миокарда желудочков, как в фазу деполяризации, так и реполяризации, а его удлинение — означает замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков [6].

В следующем эксперименте животным, перед ингаляцией бутана, вводился внутривенно эпинефрин (адреналин) с целью моделирования стрессовой гиперadreналиемии. Эпинефрин вводился в дозе 50 мкг/кг - максимальная доза эпинефрина не вызывающая некроз миокарда.

Как видно из приведенных данных (табл. 4) бутан в сочетании с адреналином еще больше удли-

няет интервал QT, увеличивает амплитуду зубцов R и S, сегмента ST.

Таким образом, достоверные данные, указывающие на токсическое действие бутана на миокард и проводящую систему сердца следующие: удлинение длительности интервала PQ в 1,6 раза; удлинение длительности комплекса QRS в 1,9 раза; удлинение длительности интервала QT в 1,4 раза; увеличение амплитуды зубца R в 2,3 раза; увеличение амплитуды зубца S в 5,7 раза.

Для пяти экспериментальных животных мы создали условия смерти при гипоксии и гиперкапнии, путем помещения животного в практически герметичную камеру. На всем протяжении мы производили кардиомониторинг и наблюдение. У всех экспериментальных животных наблюдалась однотипная картина, характерная для смерти от гипоксии. Наблюдалось нарастающее тахипноэ, которое через 10-12 минут сменялось постепенным урежением дыхания и утратой сознания с исходом в апноэ на 20-24 минуте эксперимента. На электрокардиограмме, после непродолжительного незначительного учащения частоты сердеч-

ных сокращений, наблюдалось постепенное урежение ЧСС, снижение амплитуды зубцов. ЭКГ к моменту апноэ представляло собой редкий сердечный ритм с частотой около 80-115 ударов в минуту.

Выводы.

Проведенное нами исследование показывает, что смерть при ингаляции бутана наступает внезапно, чаще всего при совершении активных действий или «спугивании», эмоциональном волнении подростков и детей, либо иных условиях сопровождающихся гиперadreналиемией. Морфологическая картина умерших при ингаляции бутана характеризуется признаками быстро наступившей смерти, в сочетании с признаками острой сердечной недо-

статочности, сопровождающейся фибрилляцией желудочков и вторичным ишемическим повреждением кардиомиоцитов. Бутан sensibilizes миокард к аритмогенным эффектам катехоламинов, что было показано нами в экспериментах на крысах. Наличие столь выраженных изменений в проводящей системе крысы, как низшего млекопитающего, хорошо объясняют фатальный характер электрофизиологических изменений в миокарде человека при ингаляции бутана. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что при оказании медицинской помощи больным с подозрением на отравление бутан-содержащими газовыми смесями, применение катехоламинов категорически противопоказано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bass M. "Sudden sniffing death". 1970. JAMA. 212 (12): 2075-2079.
2. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. Москва «Химия» 1976г. Т-1 с 11-14.
3. Тархнишвили Г.С. Кислов М.А. Электрокардиографические особенности при ингаляции бутана.

4. Чекман И.С. Горчакова Н.А. Казак Л.И. и др. Фармакология. Винница. Новая книга. 2013. С134-138.
5. Клевно В.А., Крупина Н.А., Заторкина О.Г. и др. Мониторинг острых отравлений химической этиологии (по материалам Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области). М.: Ассоциация СМЭ, 2016.

6. Ушкалова, Е.А. Лекарственные средства и интервал QT / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2001. – № 7. – С. 45-53.

REFERENCES:

1. Bass M. «Sudden sniffing death». 1970. JAMA. 212 (12): 2075-2079.
2. Lazarev N.V. Harmful substances in industry. Moskva «Himiya» 1976g. T-1 s 11-14. (in Russian).
3. Tarhishvili G.S. Kislov M.A. Electrocardiographic features of butane inhalation. Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ» (REABILITACIYA, VRACH I

- ZDOROV'YE). №3 2017. S 96-100. (in Russian).
4. Chekman I.S. Gorchakova N.A. Kazak L.I. i dr. Farmakologiya. Vinnica. Novaya kniga. 2013. S134-138. (in Russian).
5. Klevno V.A., Krupina N.A., Zatorkina O.G. i dr. Monitoring of acute poisoning of chemical etiology (based on the materials Of the Bureau of forensic

- medicine of the Moscow region). M.: Associaciya SMEH, 2016. (in Russian).
6. Ushkalova, E.A. Drugs and the QT interval / E. A. Ushkalova // Farmateka. – 2001. – № 7. – S. 45-53. (in Russian).

G.S. Tarhishvili^{1,2}, V.A. Klevno^{1,2}

DEATH BY INHALATION OF BUTANE

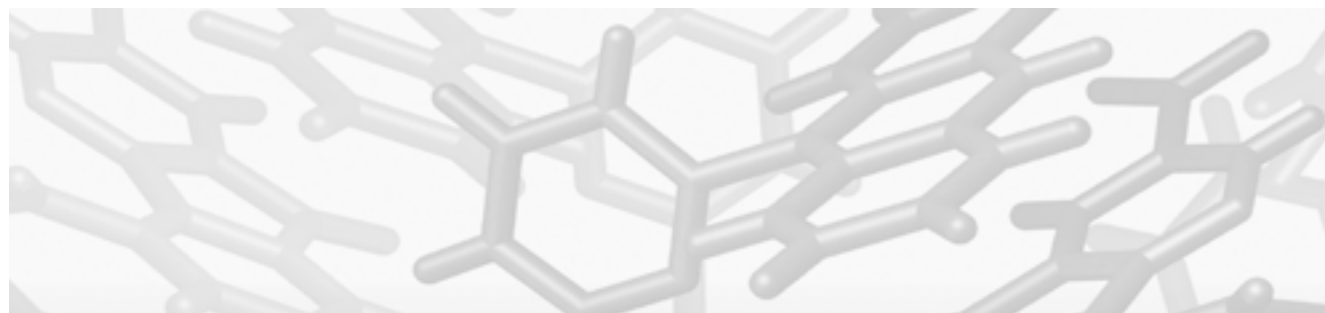
¹Bureau of Forensic and Medical Examination of the Moscow Region, 111401, Moscow, Russian Federation

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

Due to the widespread of smoking and accessories for it many teenagers in the world and in our country inhale gas for lighter refills (butane) – this phenomenon is called «sniffing». In some cases sudden death occurs at intensive actions. It is connected with the fact that butane is inhalation drug and sensitizes a myocardium to arrhythmogenic effects of catecholamines. In experiments on rats the arrhythmogenic and secondary ischemic effect at butane inhalation has been shown. Death occurs as a result of sudden arrhythmias.

Keywords: butane, inhalation drug, arrhythmia.

Материал поступил в редакцию 30.05.2018 г.



УДК 615.9:322

ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (*POTENTILLA ALBA L.*) ЭКСТРАКТА СУХОГО

В.В. Бортникова¹, Л.В. Крпкова¹,
П.Г. Мизина¹, Т.А. Гуськова²

¹Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
(ФГБНУ ВИЛАР), 117216, г. Москва,
Российская Федерация

²Центр трансфера фармацевтических
технологий имени М.В. Дорогова
Ярославского государственного
педагогического университета
им. К.Д. Ушинского, 150010, г. Ярославль,
Российская Федерация

В результате комплексного изучения аллергенности и иммунотоксичности лапчатки белой экстракта сухого показано, что в тестах общей системной анафилаксии (анафилактический шок) и активной кожной анафилаксии, проведенных на морских свинках альбиносах, а также в реакции гиперчувствительности замедленного типа на мышах экстракт не обладает сенсibilизирующим действием. При изучении иммунотоксических свойств установлено, что исследуемый экстракт проявляет стимулирующее действие на первичный гуморальный иммунный ответ в терапевтической дозе 3 мг/кг и не оказывает влияния на эффекторы клеточного звена иммунитета экспериментальных животных.

Ключевые слова: *Potentilla alba L.*, экстракт сухой, аллергенность, иммунотоксичность.

Введение. В последние годы лекарственные средства растительного происхождения, в частности, созданные на основе лапчатки белой (*Potentilla alba L.*) семейства розоцветных (*Rosaceae*), входящие в состав БАДов, используют в комплексной терапии гипотиреоза наряду с гормонами щитовидной железы [1]. Позитивный опыт применения экстракта лапчатки белой в качестве БАДа, определил перспективу разработки на его основе нового лекарственного средства терапии гипотиреоза. В качестве лекарственного сырья у этого растения используют корни и корневища. По литературным данным, подземная часть этого растения содержит углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин), а также элементарный йод и анионы йодистой кислоты, микроэлементы – марганец, медь, цинк, селен [2]. Получение сухого экстракта из высушенных корней и корневищ культивируемого растения лапчатки белой (*Potentilla alba L.*), изучение его химического состава, методов стандартизации, привело к созданию на его основе нового лекар-

ственного средства в виде готовых лекарственных форм – капсул и таблеток для приема внутрь [3].

Одним из обязательных этапов доклинических токсикологических исследований новых фармакологических веществ является оценка их безопасности, в частности, иммунотоксичности и аллергенности.

Целью исследования явилась доклиническая оценка иммунотоксичности и аллергенности лапчатки белой экстракта сухого, впервые полученного во ВНИИ лекарственных и ароматических растений.

Материалы и методы исследования. Выбор методов при изучении аллергенности и иммунотоксичности лапчатки белой экстракта сухого определялся требованиями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств», 2012 г [4] и международной практикой изучения иммунотоксичности.

Эксперименты выполнены на морских свинках альбиносах (самцы, масса тела 350-400 г), мышах линии *CBA* и *BALB/c* (самцы, масса тела 18-20 г),

Бортникова Валентина Васильевна (Bortnikova Valentina Vasil'evna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии ФГБНУ ВИЛАР, г. Москва, bortnikova.v@yandex.ru

Крпкова Любовь Вениаминовна (Krepkova Lyubov Veniaminovna), кандидат биологических наук, зав. отделом токсикологии ФГБНУ ВИЛАР, г. Москва, krepkova2011@yandex.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatyana Anatolievna), заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета имени К.Д. Ушинского, г. Ярославль, tagus@rambler.ru

Мизина Прасковья Георгиевна (Mizina Praskovia Georgievna), доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора ФГБНУ ВИЛАР, г. Москва, mizina-pg@yandex.ru

полученных из питомника филиал «Андреевка» ФГБУН НЦВМТ ФМБА, Московской области и ФГБНУ ВИЛАР. Содержание, кормление и уход за животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Европейская конвенция, Стасбург, 1986) [5]. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела.

В работе использовали лапчатки белой экстракт сухой, полученный в отделе фитохимии ФГБНУ ВИЛАР и представляющий собой аморфный порошок светло-коричневого цвета с розоватым оттенком. Полученный экстракт лапчатки белой стандартизован по сумме фенольных соединений в пересчете на (+)-катехин, содержание которых в образце составило 48% [6].

На основании ранее проведенного изучения фармакологической активности лапчатки белой экстракта сухого рекомендована суточная терапевтическая доза составляла ≈ 3 мг/кг. В данном исследовании морским свинкам альбиносам, мышам линии СВА и *BALB/c* исследуемый экстракт вводили в дозах 3 и 30 мг/кг (соответственно суточная и 10-ти кратная суточная терапевтическая) в виде 0,03% и 0,3% водных растворов, приготовленных *ex tempore*. Контрольные животные получали эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl.

Потенциальные аллергизирующие свойства лапчатки белой экстракта сухого были оценены с помощью следующих тестов: реакции общей системной, активной кожной анафилаксии и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Для воспроизведения реакции общей системной анафилаксии (анафилактический шок) животных контрольной ($n=8$) и двух опытных групп ($n=16$) иммунизировали согласно схеме: 1-ая инъекция – подкожно, 2-я и 3-я – внутримышечно, через день в область бедра. На 21-й день после начала сенсibilизации опытным животным внутривенно вводили разрешающую дозу экстракта, равную суммарной сенсibilизирующей, а контрольным – 0,9% раствор NaCl, после чего регистрировали развитие анафилактической реакции. Учет интенсивности проявления анафилактического шока проводили в индексах по Weigle.

В тесте активной кожной анафилаксии, проведенной на морских свинках-альбиносах ($n=24$), сенсibilизированным животным (согласно выше указанной схеме) на 21 день от начала сенсibilизации внутривенно вводили 0,5 мл 1% раствора красителя синего Эванса. Через 20 минут

после этого в предварительно выстриженный участок кожи вводили внутрикожно исследуемый экстракт в двукратном разведении в объеме 50 мкл. Для контроля реакции тому же животному на другой выстриженный участок кожи вводили 50 мкл 0,9% NaCl. Через 30 минут всех животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере и на внутренней стороне кожи, в месте введения тест-препарата и 0,9% NaCl (контроль $n=8$), определяли размер синих пятен.

В тесте реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах линии *BALB/c* было создано две экспериментальные группы по 10 животных в каждой: I группа – контроль (ПАФ с раствором Хенкса) в соотношении 1:1; II группа – лапчатки белой экстракт сухой, доза эквивалентная 10 мМ раствору в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1:1. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 часа после разрешающей инъекции экстракта путем измерения величины отека лапок при взвешивании «контрольной» и «опытной» лапок с последующим расчетом индекса реакции (ИР) по формуле:

$$ИР = \frac{P_o - P_k}{P_k} \cdot 100$$
, где P_o – масса опытной лапки, P_k – масса контрольной лапки.

Влияние изучаемого препарата на гуморальный иммунитет оценивали по тесту генерации антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титру гемагглютининов в сыворотке крови у мышей, иммунизированных внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (ЭБ) в оптимальной иммуногенной дозе (5×10^7) клеток на мышшь. На 5-е сутки после иммунизации животных декапитуировали и в суспензии клеток селезенки определяли число АОК методом локального гемолиза в модификации Cunningham, а в сыворотке крови – титр гемагглютининов в реакции гемагглютинации, поставленной в микротитраторе Такачи. Реакция основана на способности антител, содержащихся в сыворотке крови иммунизированных животных, агглютинировать эритроциты барана, используемые в качестве антигена. Титр антител (наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдается отчетливая агглютинация ЭБ) выражали величиной $\log_2 T$.

Действие лапчатки белой экстракта сухого на состояние Т-клеточного иммунитета исследовали по тесту индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах линии СВА. Для постановки реакции ГЗТ мышей I – V групп ($n=50$) иммунизировали подкожным введением в межлопаточную область эритроцитов барана в дозе (2×10^8) клеток на мышшь. Мышам II и III групп за сутки до иммунизации ЭБ (день «-1») внутрибрюшинно вводили лапчатки белой экстракт сухой в дозах 3 и 30 мг/кг. Мышам IV и V групп исследуемый экстракт в тех же дозах вво-

дили внутривенно через 24 часа после инъекции антигена (ЭБ, день «+1»). Контрольные мыши (I группа) получали внутривенно соответствующие количества 0,9% раствора NaCl по схеме (ЭБ, день «+1»). На 5-е сутки после иммунизации все животные получали субплантарно в левую заднюю лапу разрешающую инъекцию ЭБ в дозе (7×10^8) клеток на мышшь в объеме 50 мкл (опытная лапа). В подушечку контрольной лапы вводили 50 мкл 0,9% раствора NaCl.

Полученные результаты подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с применением «t» – критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при $P < 0,05$. Статистические данные обрабатывали с помощью программы Office Excel.

Результаты и обсуждение. Иммунизация морских свинок альбиносов экстрактом лапчатки белой в дозах 3 и 30 мг/кг с последующим внутривенным введением разрешающей дозы исследуемого экстракта на 21-й день после начала сенсибилизации не вызывала у животных реакции общей системной анафилаксии. Анафилактический индекс у животных контрольной и опытных групп составил менее единицы (табл. 1).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что введение лапчатки белой экстракта сухого морским свинкам альбиносам в дозах 3 и 30 мг/кг не вызывало реакции общей системной анафилаксии.

В тесте реакции активной кожной анафилаксии, после внутривенного введения разрешающей инъекции раствора лапчатки белой экстракта сухого, у животных подопытных и контрольной групп, диаметр окрашенного пятна статистически значимо не отличался, реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) была отрицательная (табл. 2).

Интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к химическим соединениям и их длительность зависят от сроков формирования и сочетанного действия различных субпопуляций Т-супрессоров, подавляющих реакцию ГЗТ. Если при индукции реакции ГЗТ мышам вводить химическое вещество в полном адъюванте Фрейнда (ПАФ), при котором не происходит формирования Т-супрессоров, то появляется возможность выявить даже слабые химические аллергены. В связи с этим в данном исследовании использовали модификацию реакции ГЗТ с применением ПАФ.

Результаты эксперимента показали, что индекс реакции у мышей, сенсибилизированных лапчаткой белой экстрактом сухим, не имел статистически достоверных различий по сравнению с соответствующим показателем в контроле (табл. 3).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что лапчатка белой экстракт сухой не потенцировал реакцию ГЗТ у мышей.

Таким образом, при изучении потенциальных

Таблица 1

Индекс реакции анафилактического шока у морских свинок альбиносов, сенсибилизированных лапчаткой белой экстрактом сухим

Группа животных	Число животных в группе	Индекс реакции по Weigle
I. Контроль, 0,9% NaCl	8	0,5±0,02
II. Лапчатка белой экстракт сухой, доза 3 мг/кг	8	0,6±0,03
III. Лапчатка белой экстракт сухой, доза 30 мг/кг	8	0,5±0,04

Таблица 2

Выраженность реакции активной кожной анафилаксии у морских свинок, получавших лапчатку белой экстракт сухой

Группа животных	Размер окрашенного пятна, мм
I. Контроль, 0,9% NaCl	4,2 ±0,4
II. Лапчатка белой экстракт сухой, 3 мг/кг	4,8±0,3
III. Лапчатка белой экстракт сухой, 30 мг/кг	5,0 ±0,5

Таблица 3

Индекс реакции ГЗТ у мышей, получавших лапчатки белой экстракт сухой

Группа животных	Индекс ГЗТ, М±m / 24 часа
I. Контроль	0,37 ± 0,05
II. Лапчатки белой экстракт сухой	0,25 ± 0,04

Таблица 4

Показатели гуморального иммунного ответа мышей линии СВА при 5-дневном внутрижелудочном введении лапчатки белой экстракта сухого

Группа животных	Показатели иммунного ответа		
	Абсолютное число АОК на одну селезенку	Количество АОК на 10 ⁶ спленоцитов	Титр гемагглютининов (log ₂ T)
I. Контроль, NaCl 0,9%	258000±17000	1952±127	32,0±5,2
II. Лапчатки белой экстракт сухой, 3 мг/кг	360000±22000**	3079±139**	76,8±15,0*
III. Лапчатки белой экстракт сухой, 30 мг/кг	305000±27000	2586±129*	54,2±8,5

Примечание: * – достоверность различий с контролем (*P<0,05; **P<0,01)

Таблица 5

Индекс реакции ГЗТ мышей линии СВА, получавших лапчатки белой экстракт сухой

Группа животных	Индекс реакции
I. Контроль, 0,9% NaCl, день «+1»	40,5±4,4
II. Лапчатки белой экстракт сухой, 3 мг/кг, день «-1»	59,2±5,6
III. Лапчатки белой экстракт сухой, 30 мг/кг день «-1»	44,5±4,5
IV. Лапчатки белой экстракт сухой, 3 мг/кг день «+1»	53,9±5,5
V. Лапчатки белой экстракт сухой, 30 мг/кг день «+1»	48,5±4,6

аллергизирующих свойств лапчатки белой экстракта сухого в экспериментах на разных видах лабораторных животных не выявлены статистически значимые различия в результатах между контрольными и подопытными группами. Исследуемый экстракт в диапазоне испытанных доз и схем сенсibilизации не вызывал реакции общей анафилаксии (анафилактический шок) и активной кожной анафилаксии, проведенных на морских свинках альбиносах. Лапчатки белой экстракт, введенный с ПАФ, не потенцировал воспалительную реакцию в тесте гиперчувстви-

тельности замедленного типа у мышей линии BALB/c.

При исследовании влияния лапчатки белой экстракта сухого на процессы антителообразования установлено, что исследуемый экстракт повышал показатели гуморального иммунного ответа у мышей. Количество АОК, как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10⁶ спленоцитов в группе животных, получавших экстракт в дозе 3 мг/кг, был значительно выше, чем в контроле. Дополнительно для оценки влияния экстракта на В-клеточное звено иммунитета использовали

реакцию выработки гемагглютининов В-лимфоцитами иммунокомпетентных органов мышей при их иммунизации ЭБ. Результаты исследований свидетельствуют, что титр гемагглютининов ($\log_2 T$) возрастал, особенно при введении дозы 3 мг/кг. При увеличении дозы экстракта до 30 мг/кг исследуемый показатель у мышей так же увеличивался, но не имел статистически достоверных различий с контролем (табл. 4).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о стимулирующем влиянии лапчатка белой экстракта сухого на гуморальный иммунный ответ мышей линии СВА.

При исследовании влияния лапчатки белой экстракта сухого на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что исследуемый экстракт не потенцировал индекс реакции ГЗТ у мышей линии СВА при однократном введении в дозах 3 и 30 мг/кг при различных схемах введения (табл. 5).

Лапчатка белой экстракт сухой не влиял на эф-

фекторы клеточного иммунитета мышей.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что 5-кратное внутрижелудочное введение лапчатки белой экстракта сухого в дозах 3 и 30 мг/кг вызывало значительную стимуляцию первичного иммунного ответа у мышей линии СВА, причем более выраженный эффект наблюдался в терапевтической дозе 3 мг/кг. При различных схемах введения исследуемый экстракт не влиял на клеточный иммунитет.

Выводы. 1. Лапчатка белой экстракт сухой не индуцирует аллергические реакции и по своей природе не является потенциальным аллергеном.

2. Лапчатка белой экстракт сухой оказывал стимулирующее действие на первичный иммунный ответ у мышей в дозе 3 мг/кг; в более высокой дозе данный эффект снижался.

3. Изученный экстракт не влиял на клеточный иммунитет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефремов А.П. Лапчатка белая—уникальное природное средство для лечения заболеваний щитовидной железы. <http://www.endonorm.ru/index.php?id=22>
2. Осипов В.И., Поляков Н.А., Сидельников А.Н., Хазиева Ф.М. Проантоцианидины корней и корневищ *Potentilla alba* (Rosaceae). Растительные ресурсы. 2017; 53(1):114-25.
3. Поляков Н.А., Хазиева Ф.М., Мешков А.И., Коротких И.Н., Осипов В.И. Состав и содержание проантоци-

- анидинов в корнях и корневищах лапчатки белой (*Potentilla alba* L.). В кн.: Материалы Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». 14-19 мая 2018 г. Москва; М.:ИФР РАН; 2018;347-
4. Миронов А.Н. ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.:Гриф и К.; 2012;51-79.
5. Европейская конвенция о защите позвоночных жи-

- вотных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г).
6. Бурова А.Е., Мешков А.И., Сайбель О.Л. Разработка методик качественного и количественного определения фенольных соединений в сухом экстракте лапчатки белой (*Potentilla alba* L.). Мат. V науч.-практ. конф. «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине», М.; 2017; С.59-2.

REFERENCES:

1. Efremov A.P. *Potentilla alba* is a unique natural product for the treatment of diseases of the thyroid gland. <http://www.endonorm.ru/index.php?id=22> (in Russian).
2. Osipov V.I., Poljakov N.A., Sidel'nikov A.N., Haziyeva F.M. Proanthocyanidins of roots and rhizomes of *Potentilla alba* (Rosaceae). *Rastitel'nye resursy*. 2017; 53(1):114-25 (in Russian).
3. Poljakov N.A., Haziyeva F.M., Meškov A.I., Korotkih I.N., Osipov V.I. The composition and content of

- proanthocyanidins in the roots and rhizomes of white *Potentilla alba* (L.). In the book: Materials Of the international Symposium "Phenolic compounds: fundamental and applied aspects". 14 to 19 may 2018 Moscow; M.:IFR RAN; 2018;347-53 (in Russian).
4. Mironov A.N. red. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part one. M.:Grif i K.; 2012;51-79 (in Russian).
5. European Convention for the protection of vertebrates used for experimental or other scientific purposes

- (Strasbourg, 18 March 1986) (in Russian).
6. Burova A.E., Meškov A.I., Sajbel O.L. Development of methods for qualitative and quantitative determination of phenolic compounds in the dry extract of the white cinquefoil (*Potentilla alba* L.). *Mat. V nauch.- prakt. Conf. "Modern aspects of the use of plant and natural raw materials in medicine"*, M.; 2017; S.59-2 (in Russian).

V.V. Bortnikova¹, L.V. Krepkova¹, P.G. Mizina¹, T.A. Guskova²

INVESTIGATION OF IMMUNOTOXICITY AND ALLERGENIC PROPERTIES OF DRY EXTRACT OF *POTENTILLA ALBA* L.

¹All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 117216, Moscow, Russian Federation

²M.V. Dorogov Center for Transfer of Pharmaceutical Technologies, K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, 150010, Yaroslavl, Russian Federation.

The comprehensive study of allergenicity and immunotoxicity of dry extract of *Potentilla alba* L. has shown that the extract has no sensitizing effect in tests of the general systemic anaphylaxis (anaphylactic shock) and active skin anaphylaxis conducted on *Guinea pigs albinos*, as well as in the reaction of delayed hypersensitivity in mice. In the study of immunotoxic properties, it has been found that the extract has a stimulating effect on the primary humoral immune response at a therapeutic dose of 3 mg / kg and has no influence on the effectors of the cellular immunity of experimental animals.

Keywords: *Potentilla alba* L., dry extract, allergenicity, immunotoxicity

Материал поступил в редакцию 18.06.2018 г.

УДК 615.27

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ОКСИМЕТИЛАРАЦИЛА С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Э.Ф. Репина¹, В.А. Мышкин¹,
Д.О. Каримов¹, Г.В. Тимашева¹,
Н.Ю. Хуснутдинова¹, Д.А. Смолянкин¹,
С.С. Байгильдин¹, А.Б. Бакиров¹,
А.Р. Гимадиева²

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, 450054, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

На моделях острой гипоксии (гемической и гистотоксической) исследована активность нового комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой. Установлено, что изучаемое соединение по активности сопоставимо или превосходит референтные препараты – 5-гидрокси-6-метилурацил, аскорбиновую кислоту, обладает низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутривенном способах введения мышам. По результатам проведенных исследований получен Патент РФ.

Ключевые слова: гипоксия, комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, антигипоксическая активность, токсичность.

Введение. По-прежнему представляются актуальными задачи по поиску фармакологических средств, повышающих устойчивость организма при гипоксии и в условиях воздействия других экстремальных факторов окружающей среды [1,2].

В продолжение наших исследований, опубликованных ранее [3], были изучены антигипоксические свойства нового комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой.

Наиболее близким аналогом изучаемого комплекса является производное пиримидина – 5-гидрокси-6-метилурацил. Производные пиримидина относят к регуляторным антигипоксантам – неспецифическим активаторам ферментных и коферментных систем [4]. Известно,

что 5-гидрокси-6-метилурацил обладает избирательной антигипоксической активностью, т.е. он активен в условиях острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) и острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГК) и неактивен на модели острой гемической гипоксии (ОГеГ), что можно отнести к его недостаткам [5].

Известно также, что антигипоксическим действием обладает аскорбиновая кислота в сочетании с кокарбоксилазой и рибофлавином [4]. Однако аскорбиновая кислота, применяемая в виде монотерапии, может вызывать ряд нежелательных эффектов: диспепсические расстройства, геморрагии, мочекаменную болезнь, повышение возбудимости центральной нервной системы и другие [6].

Репина Эльвира Фаридовна (Repina Elvira Faridovna), к.м.н., заведующий лабораторией токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Мышкин Владимир Александрович (Myshkin Vladimir Alexandrovich), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich), к.м.н., заведующий отделом токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, karimovdo@gmail.com

Тимашева Гульнара Вильевна (Timasheva Gulnara Vilevna), к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна (Khusnutdinova Nadegda Urievna), научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Смолянкин Денис Анатольевич (Smolyankin Denis Anatolievich), м.н.с., научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Байгильдин Самат Сагадатович (Baigildin Samat Sagadatovich), м.н.с. лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, baigildin.samat@yandex.ru

Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Ahat Barievich), д.м.н., профессор, академик АН Республики Башкортостан, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Гимадиева Альфия Раисовна (Gimadieva Alfiya Raisovna), к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии - обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Материалы и методы исследования. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой синтезировано в Уфимском Институте химии. На рис.1 представлена формула данного комплекса.

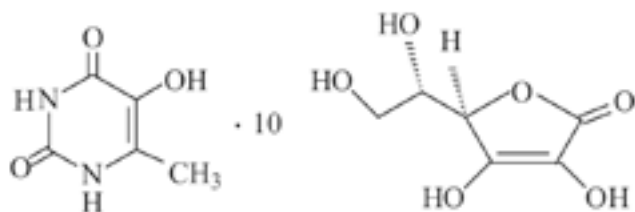


Рис. 1. Формула комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой

Соединение получено путем растворения в дистиллированной воде 5-гидрокси-6-метилурацила и аскорбиновой кислоты в соотношении 1:10 моль с последующим перемешиванием реакционной смеси при 60-70°C, удалением растворителя и выделением продукта. Выход целевого продукта составляет 98%.

Токсичность соединения при однократном введении определена на мышах обоего пола при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в интервале доз от 5000 до 10000 мг/кг.

Антигипоксическая активность соединения исследована на моделях острой гемической гипоксии (ОГеГ) и острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ) [7]. Модель ОГеГ создавали путем подкожного введения мышам 4% водного раствора нитрита натрия в дозе 400 мг/кг. Соединение

вводили опытным мышам повторно трехкратно с интервалом 30 минут в брюшную полость в виде 0,2% водно-твинового раствора в дозе 50 мг/кг, последнее введение проводили за 20-30 минут до отравления нитритом натрия. Контрольным животным вводили 0,2% водно-твиновый раствор в аналогичном объеме. Модель ОГтГ создавали путем подкожного введения мышам нитропрусида натрия в дозе 20 мг/кг. Соединение вводили опытным животным аналогично вышеприведенной схеме. Контрольным мышам вводили внутрибрюшинно адекватное количество 0,2% водно-твинового раствора. В качестве референтных препаратов для оценки антигипоксической активности на моделях ОГеГ и ОГтГ использовали 5-гидрокси-6-метилурацил, аскорбиновую кислоту по вышеприведенной схеме. Антигипоксическую активность исследуемых препаратов оценивали по продолжительности жизни опытных и контрольных мышей. Оценку достоверности различий между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При внутрижелудочном введении комплексное соединение в интервале доз от 5000 до 10000 мг/кг не вызывало видимых признаков интоксикации и гибели животных в течение 14 суток наблюдения. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 соединение при введении в желудок отнесено к малоопасным веществам [8].

При внутрибрюшинном введении мышам изучаемого соединения, доза 2500±160 мг/кг массы тела вызывала гибель 50% животных, по существующей классификации его можно отнести к практически нетоксичным [9].

Таблица 1

Продолжительность жизни мышей на модели острой гемической гипоксии

Препараты	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		16,14±1,35	100,0
Изучаемое соединение	50,0	23,43±2,37*	145,0
	100,0	24,00±1,89**	149,0
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	13,40±1,20	83,0
Аскорбиновая кислота	50,0	19,10±1,16	118,0

Примечание:

* - различие достоверно (P<0,05) по сравнению с контролем;

** - различие достоверно (P<0,01) по сравнению с контролем.

Продолжительность жизни мышей на модели острой гистотоксической гипоксии

Препараты	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		25,00±2,07	100,0
Исследуемое соединение	50,0	27,20±2,43	108,8
	100,0	30,20±1,40**	120,0
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	38,10±3,00*	152,4
Аскорбиновая кислота	50,0	34,25±3,24*	137

Примечание:

* - различие достоверно ($P < 0,05$) по сравнению с контролем;** - различие достоверно ($P < 0,01$) по сравнению с контролем.

Результаты изучения антигипоксической активности изучаемого и референтных соединений представлены в таблицах 1 и 2.

Исследуемое соединение достоверно увеличивает продолжительность жизни мышей в дозе 50 и 100 мг/кг на моделях гипоксии – острой гемической в 1,45 и 1,49 раз соответственно и острой гистотоксической в 1,37 и 1,20 раза соответственно, по сравнению с контролем, что свидетельствует об антигипоксической активности соединения.

Референтный препарат 5-гидрокси-6-метилурацил не проявил антигипоксической активности на модели острой гемической гипоксии, у аскорбиновой кислоты антигипоксические свойства выражены слабее, чем у изучаемого соединения.

На модели острой гистотоксической гипоксии антигипоксическая активность изучаемого соединения наблюдалась выше, чем в контроле и у аскорбиновой кислоты, и сопоставима с активностью 5-гидрокси-6-метилурацила.

Заключение. Новое комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, в отличие от референтных препаратов, обладает антигипоксической активностью на двух моделях гипоксии, особенно на модели гемической гипоксии и низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях. По результатам проведенных исследований получен Патент РФ [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштакалюк А.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Резник В.С. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста «плавание до отказа». Экология человека. 2015; 01: 28-35.
2. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфенов Э.А. Влияние вещества pQ1983 на энергетический обмен и потребление кислорода в условиях острой экзогенной гипоксии. Экология человека. 2015; 01: 21-27.
3. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин

4. Д.А. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия. Токсикологический вестник. 2017; 02: 40-42.
4. Кожога Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Проблемы производства и обеспечения населения. М.; 2007. 135.
5. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Уфа-Челябинск; 2010. 343.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология – основы рациональной фармакотерапии. СПб.: Фолиант; 2013. 960.

7. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989:125-132.
8. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.; 1976.
9. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Справочник. М.: Медицина; 1977.
10. Мышкин В.А. с соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ, № 2612517; 2017.

REFERENCES:

1. Zobov V.V., Nazarov N.G., Vyshtakalyuk A.B., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Reznik V.S. The effect of new pyrimidine derivatives on physical exertion of rats under the conditions of the "swimming to the full" test. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 01: 28-35 (in Russian).
2. Sosin D.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Parfenov E.A. The effects of the pQ1983 substance on energy metabolism and oxygen consumption under the conditions of acute exogenous hypoxia. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 01: 21-27 (in Russian).
3. Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Y., Smolyankin D.A. Anti-hypoxic activity of the new complex compound of

- oxymethyluracil with sodium succinate. *Toksikologicheskij vestnik*. 2017; 02: 40-42 (in Russian).
4. Kozhoga T.G. Medicines in pharmacotherapy of cell pathology. The problems of production and provision of the population. Moscow; 2007 (in Russian).
5. Myshkin V.A. Correction of lipid peroxidation in experimental chemically-induced intoxications. Ufa-Chelyabinsk; 2010 (in Russian).
6. 6. Mikhailov I.B. Clinical pharmacology - basics of rational pharmacotherapy. St. Petersburg: Foliant; 2013 (in Russian).
7. Voronina T.A. Experimental characteristics of the antihypoxic

- properties of nootropic drugs. Pharmacological correction of hypoxic states. Moscow; 1989; 125-132 (in Russian).
8. State Standard 12.1.007-76. Hazardous substances. Classification and General Safety Requirements. Moscow; 1976 (in Russian).
9. Izmerov N.F., Sanotskiy I.V., Sidorov K.K. The toxicometric parameters of industrial poisons in a single exposure. Reference book. Moscow: Meditsina; 1977 (in Russian).
10. Myshkin V.A. et al. Antihypoxic complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid and method for producing thereof. Patent RF, № 2612517; 2017 (in Russian).

E.F. Repina¹, V.A. Myshkin¹, D.O. Karimov¹, G.V. Timasheva¹, N.Yu. Khusnutdinova¹, D.A. Smolyankin¹, S.S. Baigildin¹, A.B. Bakirov¹, A.R. Gimadieva²

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF THE COMPLEX COMPOUND OF OXYMETHYLURACIL WITH ASCORBIC ACID

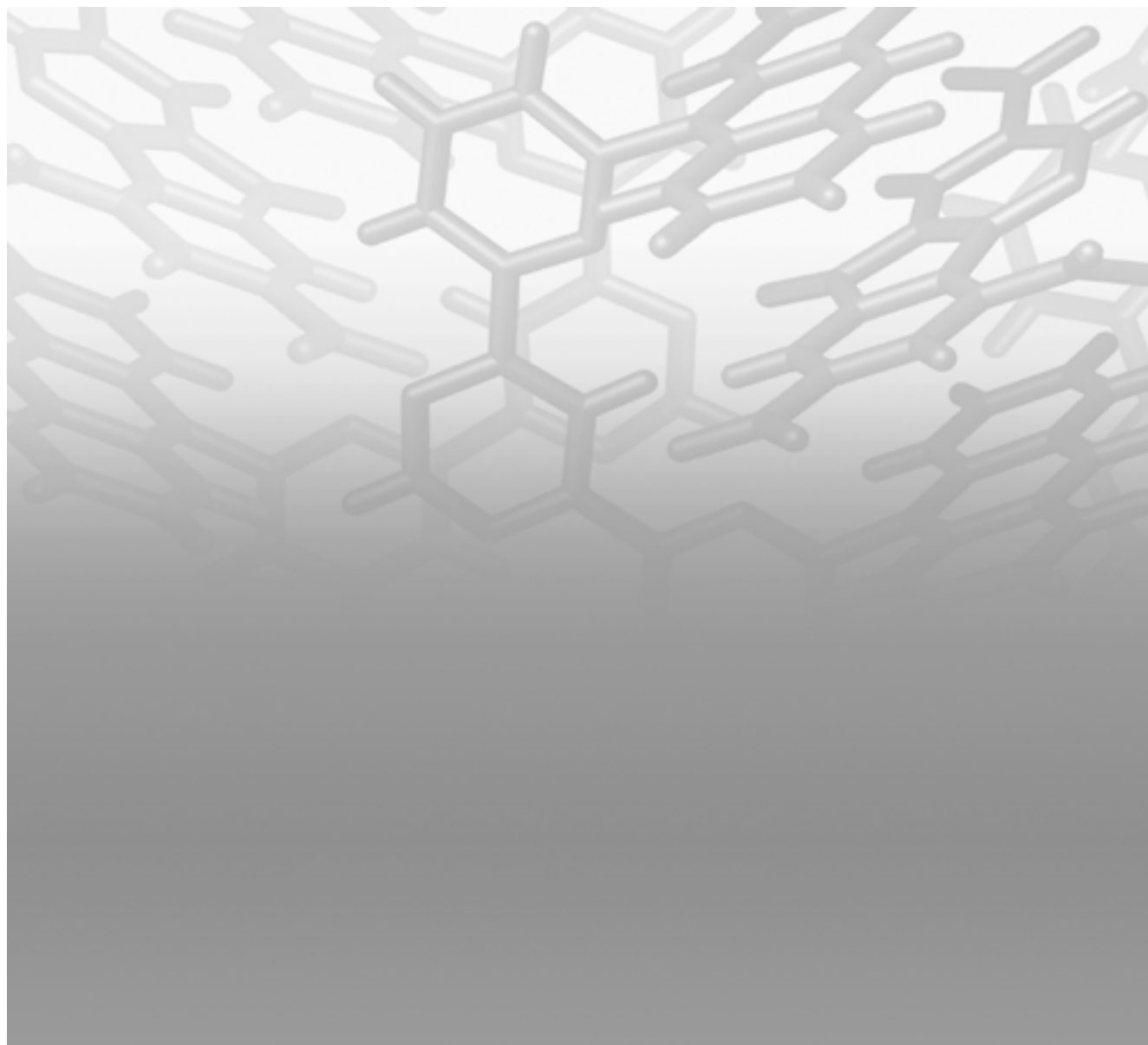
¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation

²Ufa Institute of Chemistry - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Ufa, Russian Federation

On models of acute hypoxia (hemic and histotoxic) the activity of the new complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid was investigated. It has been found that the compound studied is comparable or superior to the reference medicines, 5-hydroxy-6-methyluracil and ascorbic acid, has low toxicity at intragastric and intraperitoneal modes of administration to the mice. Based on the results of the research the Patent of the Russian Federation has been filed.

Keywords: *hypoxia, complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, antihypoxic activity, toxicity.*

Материал поступил в редакцию 11.04.2018 г.



УДК 547-3 : 615.917 : 615.099

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ГЛИФОСАТА В МИКРОЯДЕРНОМ ТЕСТЕ *IN VIVO*

Н.А. Илюшина,
Н.С. Аверьянова,
Г.В. Масальцев,
Ю.А. Ревазова

ФБУН «Федеральный научный
центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Федеральной службы по надзору в
сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека,
141014, Московская область, г.
Мытищи, Российская Федерация

Глифосат относится к наиболее широко применяемым гербицидам во всем мире. В последние годы возникли опасения по поводу возможной мутагенности и канцерогенности этого пестицида. В связи с этим в ряде стран было возобновлено изучение генотоксических и канцерогенных свойств глифосата и глифосатсодержащих препаратов.

В настоящем исследовании оценивали индукцию образования микроядер *in vivo* в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей линии CD-1 при действии трех разных технических продуктов глифосата, поступающих в Российскую Федерацию. Показано, что тестируемые образцы технических продуктов проявляли разную цитогенетическую активность, при этом только один из них вызывал статистически значимое, зависимое от дозы повышение частоты индукции микроядер по сравнению с отрицательным контролем.

Анализ состава исследуемых образцов продуктов показал, что цитогенетическая активность может зависеть от содержания в них потенциально мутагенных примесей, в частности, формальдегида.

Полученные данные являются дополнительным обоснованием снижения верхнего предела содержания формальдегида в технических продуктах глифосата, а также свидетельствуют о необходимости проведения оценки генотоксической активности пестицидов-аналогов, поступающих на рынок средств защиты растений.

Ключевые слова: пестициды, глифосат, генотоксическая активность, микроядерный тест.

Введение. Препараты на основе глифосата применяются в качестве гербицидов широкого спектра действия для уничтожения однодольных и двудольных однолетних и многолетних сорняков в сельском и лесном хозяйстве, на землях несельскохозяйственного назначения. Кроме того, глифосатсодержащие препараты используют для предуборочного подсушивания растений (десикации) с целью ускорения созревания и облегчения уборки урожая.

Глифосат был открыт швейцарским химиком Генри Мартином в 1950 г. [1]. Гербицидные свойства глифосата впервые были обнаружены сотрудником фирмы «Монсанто» Джоном Францем в 1970 г. В 1974 г. глифосат появился на рынке

и вскоре завоевал огромную популярность, особенно в связи с широким использованием генетически модифицированных культур, нечувствительных к глифосату. Объем мировых продаж глифосата в 2015 г. составил 850 тыс. тонн [2]. В настоящее время на территории Российской Федерации разрешены около 80 глифосатсодержащих препаратов [3].

Механизм действия глифосата заключается в ингибировании фермента 5-енолпирувил-шикимат-3-фосфат-синтазы (EPSPS), участвующей в синтезе трех ароматических аминокислот, триптофана, тирозина и фенилаланина, которые входят в состав белков и играют важную роль в образовании ряда растительных продуктов –

Илюшина Наталия Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, ilyushina-na@mail.ru

Аверьянова Наталья Сергеевна (Averianova Natalya Sergeevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, belka1973@gmail.com

Масальцев Глеб Викторович (Masaltsev Gleb Victorovich), младший научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, gmasaltsev@mail.ru

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolevna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, Revazova013@gmail.com

регуляторов роста растений, лигнинов и фенолов [4].

Долгие годы глифосат считался веществом, обладающим относительно низкой острой и хронической токсичностью для млекопитающих, не проявляющим мутагенных, канцерогенных, тератогенных и нейротоксических свойств [5]. Однако в марте 2015 года Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало глифосат как «вероятный канцероген для человека» (группа 2А) [6]. Заключение было основано на «ограниченных» данных, полученных в нескольких эпидемиологических исследованиях на людях, подвергавшихся реальному воздействию глифосата в связи с их профессиональной деятельностью, в которых была выявлена взаимосвязь между действием глифосата и развитием неходжкинской лимфомы. Кроме того, МАИР считает «достаточными» доказательства канцерогенности, полученные на экспериментальных животных, и «строгими» доказательства генотоксичности как действующего вещества глифосата, так и препаративных форм на его основе.

Решение МАИР было воспринято неоднозначно. Так, в решении Совместного совещания экспертов ФАО/ВОЗ по остаточным количествам пестицидов (JMPR) на основе анализа исследований канцерогенности на мышах и крысах сделан вывод о том, что глифосат не является канцерогенным для крыс, однако, нельзя исключить возможность того, что он является канцерогенным для мышей при высоких дозах [7].

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) также не разделило выводов МАИР, считая, что глифосат вряд ли представляет угрозу канцерогенности для людей [8].

Комитет по оценке риска ЕЧА (РАС) в марте 2017 г. пришел к выводу, что полученные к настоящему времени научные данные требуют классифицировать глифосат как вещество, вызывающее серьезное повреждение глаз и токсическое воздействие на водную флору и фауну, но не обладающее мутагенными и канцерогенными свойствами [9].

В ноябре 2017 г. Европейская Комиссия проголосовала квалифицированным большинством за перерегистрацию глифосата в Европе на 5 лет с внесением в Приложение I Директивы 91/414/ЕЕС положений о том, что при применении глифосата особое внимание необходимо обратить на защиту грунтовых вод; защиту операторов и непрофессиональных пользователей; риск для наземных позвоночных и наземных растений, не являющихся мишенями; риск для разнообразных наземных членистоногих и позвоночных в результате трофических взаимодействий; соответствие требованиям надлежущей сельскохозяйственной практики в случае применения до

уборки урожая. Кроме того, страны-участники должны гарантировать, что применение средств защиты растений, содержащих глифосат, минимизировано в общественных парках, садах, спортивных площадках и рекреационных зонах, школьных и детских игровых площадках и вблизи медицинских учреждений. Также страны-участницы должны гарантировать эквивалентность коммерчески производимых технических продуктов и продуктов, которые были протестированы в токсикологических исследованиях, а также гарантировать, что глифосатсодержащие средства защиты растений не содержат РОЕ-таллоамина (CAS № 61791-26-2) [10].

В ноябре 2017 г. Комиссией по канцерогенным факторам при Роспотребнадзоре было принято решение об отнесении глифосата к подклассу 2С по классификации канцерогенности пестицидов (СанПиН 1.2.2584-10, приложение 1) [11].

Целью настоящей работы было проведение исследования генотоксичности разных технических продуктов глифосата с использованием микроядерного теста *in vivo* и оценки возможного влияния примесей на цитогенетическую активность глифосата.

Материалы и методы исследования. Исследовали 3 технических продукта глифосата, произведенных на разных заводах, с содержанием действующего вещества (глифосата кислоты) 96,6%, 95,8 и 95,7% в технических продуктах I, II и III, соответственно.

Хромосомные нарушения выявляли с помощью микроядерного теста *in vivo* [12] на эритроцитах костного мозга мышей линии CD-1. Животных получали из питомника Филиала «Андреевка» Федерального Государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА).

Использовали по 5 мышей на группу. Глифосат технический вводили внутрижелудочно в 1% крахмале в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг массы тела (максимальная доза согласно руководству OECD № 474) два раза с интервалом в 24 часа, и животных подвергали эвтаназии через 22 часа после второго введения. Одновременно в качестве отрицательного контроля вводили наполнитель (1% крахмал) по такой же схеме, что и глифосат технический. В качестве положительного контроля использовали циклофосфамид, который вводили внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг один раз, одновременно со вторым введением глифосата.

Препараты костного мозга от каждого животного исследовали микроскопически (микроскоп Nikon Eclipse Ci-L, Япония), подсчитывая по 4000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) в слу-

чае оценки частоты микроядер, а также определяли долю ПХЭ от общего числа эритроцитов, подсчитывая не менее 500 эритроцитов для каждого животного.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 22.0 (Корпорация IBM, Нью Йорк, США. Сравнения частоты микроядер в ПХЭ осуществляли с помощью построения обобщенной лог-линейной модели для распределения Пуассона ($\alpha = 0,05$). Данные также были проверены на наличие зависимости частоты микроядер от дозы тестируемого технического продукта методом Мантеля-Хензеля.

Результаты и обсуждение. Все исследования проводили в соответствии с руководством OECD № 474 [12] и Методическими указаниями МУ-1.2.3365-16 [13]. В каждом эксперименте одновременно использовали положительный и отрицательный контроли. Частота ПХЭ с микроядрами в случае положительного контроля была в диапазоне от 1,58 до 2,95%, а в случае отрицательного контроля от 0,06 до 0,12%. Все значения находились в пределах границ распределения для исторических контролей в лаборатории.

Оценка доли полихроматофильных эритроцитов от общего числа эритроцитов показала, что ни один из тестируемых технических продуктов не подавлял эритропоэз, т.е. не оказывал токсического воздействия на костный мозг мышей.

При исследовании мутагенной активности технических продуктов глифосата в микроядерном тесте были получены разные эффекты. Технические продукты II и III ни в одной из доз не вызы-

вали значимого повышения частоты ПХЭ с микроядрами в костном мозге мышей по сравнению с одновременными отрицательными контролями (табл. 1, рис. 1).

При введении мышам технического продукта I наблюдали невысокий, но статистически значимый генотоксический эффект при всех дозах (табл. 2). Кроме того, выявлена статистически значимая линейная зависимость частоты ПХЭ с микроядрами от дозы исследуемых веществ ($p = 0,002$) (табл. 1).

Было проведено сравнение содержания примесей в исследуемых образцах на основании имеющихся сертификатов анализа партий технических продуктов. Особый интерес с точки зрения генотоксического действия представляли две примеси: нитрозоглифосат и формальдегид. Нитрозоглифосат согласно предоставленным сертификатам анализа не был выявлен ни в одной из партий технических продуктов (его содержание в соответствии со спецификацией ФАО не должно превышать 1 мг/кг). Содержание формальдегида в продуктах I, II и III составляло 0,13%, 0,024% и 0,06%, соответственно. Уровень формальдегида в глифосате, составляющий 0,13%, является максимально допустимым уровнем в технических продуктах глифосата в соответствии со спецификацией ФАО [14]. Однако следует отметить, что в соответствии с измененным в 2017 году приложением I Директивы 91/414/ЕЕС содержание примеси формальдегида в глифосате не должно превышать 1 мг/кг [10].

Сопоставление полученных нами результа-

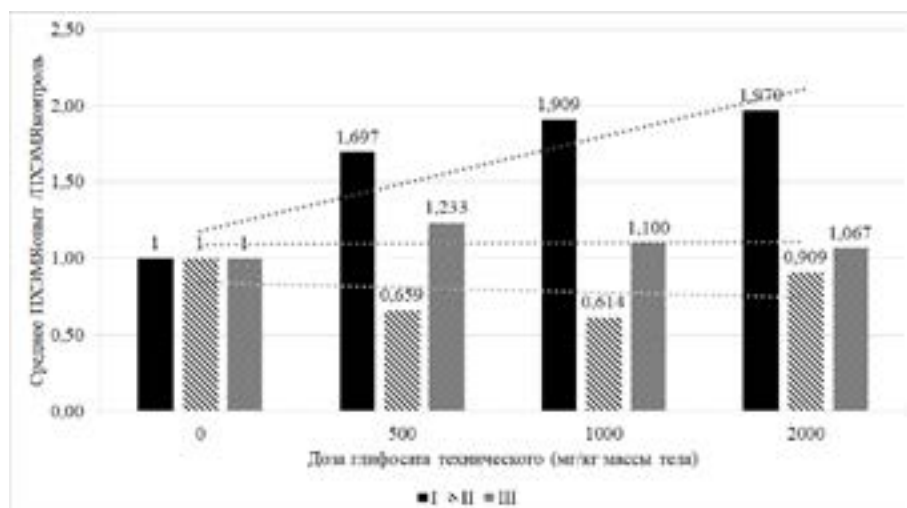


Рис. 1.

Кратность увеличения частоты ПХЭ с микроядрами по сравнению с отрицательным контролем в зависимости от дозы технических продуктов глифосата.

I, II, III – условные номера технических продуктов.

ПХЭМЯ_{опыт} – частота ПХЭ с микроядрами в группах мышей, которым вводили разные дозы глифосата.

ПХЭМЯ_{контроль} – частота ПХЭ с микроядрами в группах мышей, которым вводили наполнитель, 1% крахмал (отрицательный контроль).

концентраций формальдегида в образцах технических продуктов глифосата показало, что статистически значимый генотоксический эффект и линейная зависимость частоты ПХЭ с микроядрами от дозы исследуемого вещества выявлены только при наличии в продукте 0,13% формальдегида. При более низких концентрациях указанной примеси не выявлено значимой индукции образования микроядер в клетках костного мозга.

Таким образом, наблюдаемые мутагенные эффекты, скорее всего, обусловлены не действующим веществом, а присутствующим в продуктах в качестве примеси формальдегида.

Таблица 1

Доверительные интервалы профильного правдоподобия (95%) для частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (МЯ) при действии разных доз технических продуктов глифосата относительно отрицательного контроля

Доза глифосата (мг/кг массы тела)	Образец I		Образец II		Образец III	
	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы
0	33	1	44	1	30	1
500	56	1,111 1,697 2,634	29	0,408 0,659 1,048	37	0,763 1,233 2,009
1000	63	1,263 1,909 2,941	27	0,376 0,614 0,984	33	0,671 1,100 1,812
2000	65	1,306 1,970 3,028	40	0,591 0,909 1,395	32	0,647 1,067 1,762
Оценка линейного тренда методом Мантеля-Хензеля	I (146)		II (189)		III (341)	
	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)
	9,791	0,002	0,28	0,597	0,06	0,938

Полученные результаты согласуются с литературными данными. В большинстве проведенных исследований с использованием теста Эймса глифосат не индуцировал генные мутации у бактерий [15]. В микроядерном тесте *in vitro* и *in vivo*, проводимом на разных объектах, были получены противоречивые данные. Повышение частоты образования микроядер было выявлено в некоторых исследованиях на культивируемых клетках буккального эпителия человека [16], в костном мозге мышей [17], в лимфоцитах людей, подвергавшихся воздействию глифосатсодержащих препаратов при опрыскивании плантаций [18]. Но в большинстве исследований результаты микроядерного теста были отрицательными [19]. Однако ни в одном из проведенных исследований не было проанализировано содержание потенциально мутагенных примесей в технических продуктах и глифосатсодержащих препаратах и их вклада в наблюдаемые эффекты.

Заключение. Проведенное сравнительное исследование генотоксической активности раз-

ных технических продуктов глифосата с использованием микроядерного теста на эритроцитах костного мозга мышей показало, что цитогенетическая активность может зависеть от содержания в продукте потенциально мутагенных примесей, в частности, формальдегида. Противоречивые результаты, получаемые в разных исследованиях мутагенной активности глифосата и содержащих глифосат препаратов, могут быть связаны с разным содержанием примесей, обладающих способностью воздействовать на генетические структуры в клетке.

Полученные данные являются дополнительным обоснованием снижения верхнего предела содержания формальдегида в технических продуктах глифосата, а также свидетельствуют о необходимости проведения оценки генотоксической активности пестицидов-аналогов, поступающих в Российскую Федерацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger J.L., Farmer D., Wright D., Hauptfear E.A. Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. In: Nandula V.K. ed. Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 2010: 1-33.
2. Glyphosate Market Size By Application (Conventional crops, GM crops), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S, Canada, Germany, UK, France, Italy, Spain, Russia, China, India, Japan, Australia, South Korea, Malaysia, Indonesia, Brazil, Argentina, Mexico, Saudi Arabia, UAE, South Africa) Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share and Forecast, 2016 - 20Global Market Insight. 20Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glyphosate-market>.
3. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. 20Защита и карантин растений. 2017; 5: Приложение.
4. Franz J.E., Mao M.K, Sikorski J.A. Glyphosate: A Unique Global Herbicide. Washington DC: American Chemical Society; 1997.
5. Tomlin C.D.S., ed. The Pesticide Manual. 15th ed. Hampshire: British Crop Production Council; 2009.
6. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs, 2015; 1Available at: <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.
7. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residue. Summary Report. Geneva, May 9-13, 20Geneva; 20Available at: <http://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf>
8. Review report for the active substance glyphosate finalized in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed. 20Available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=87>.
9. ECHA. Explanatory note. On an opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl)

glycine. 20Available at: <https://echa.europa.eu/documents/10162/cd543d44-998e-8718-be16-67c4bbeb8cfc>

10. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/23Renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) no 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2020Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R2324#ntc1-L_2017333EN.01001501-E0001
11. СанПиН 1.2.2584-10 Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания

- и утилизации пестицидов и агрохимикатов. 2010.
12. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. 2016.
13. Методическими указания. Оценка мутагенной активности пестицидов (МУ-1.2.3364-16). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2016.
14. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Glyphosate. N-(phosphonomethyl)glycine. 20Available at: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Glypho_2014.pdf
15. Li A.P., Long T.J., An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10 (3): 537-46.
16. Koller V.J., Fühacker M., Nersesyan A., Mišik M.,

- Eisenbauer M., Knasmueller S. Cytotoxic and DNA damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 2012; 86: 805-13.
17. Manas F., Peralta L., Raviolo J., Ovando H.G., Weyers A., Ugnia L. et al. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009; 28 (1): 37-41.
18. Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R., Marshall E.J. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2009; 72 (15-16): 986-97.
19. Kier L.D., Kirkland D.J. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43 (4): 283-315.

REFERENCES:

1. Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger J.L., Farmer D., Wright D., Hauptfear E.A. Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. In: Nandula V.K. ed. *Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management.* New York: John Wiley and Sons, Inc.; 2010: 1-33.
2. Glyphosate Market Size By Application (Conventional crops, GM crops), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S, Canada, Germany, UK, France, Italy, Spain, Russia, China, India, Japan, Australia, South Korea, Malaysia, Indonesia, Brazil, Argentina, Mexico, Saudi Arabia, UAE, South Africa) Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share and Forecast, 2016 – 20Global Market Insight. 20Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glyphosate-market>.
3. List of pesticides and agrochemicals allowed for use on the territory of the Russian Federation. 20Plant Protection and Quarantine. 2017; 5: Appendix (in Russian).
4. Franz J.E., Mao M.K., Sikorski J.A. *Glyphosate: A Unique Global Herbicide.* Washington DC: American Chemical Society; 1997.
5. Tomlin C.D.S., ed. *The Pesticide Manual.* 15th ed. Hampshire: British Crop Production Council; 2009.
6. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs. 2015; 1Available at: <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.
7. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residue. Summary Report. Geneva, May 9-13, 20Geneva; 20Available at: <http://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf>
8. Review report for the active substance glyphosate finalized in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed. 20Available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=87>,
9. ECHA. Explanatory note. On an opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl) glycine. 20Available at: <https://echa.europa.eu/documents/10162/cd543d44-998e-8718-be16-67c4bbeb8cfc>
10. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/23Renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) no 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2020Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R2324#ntc1-L_2017333EN.01001501-E0001
11. СанПиН 1.2.2584-10 Гигиенические требования для безопасности процессов тестирования, хранения, транспортировки, использования, утилизации и обезвреживания пестицидов и агрохимикатов. 2010 (in Russian).
12. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. 2016.
13. Methodological guidelines. Assessment of mutagenic activity of pesticides (MU-1.2.3364-16). M. Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor: 2016 (in Russian).
14. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Glyphosate. N-(phosphonomethyl)glycine. 20Available at: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Glypho_2014.pdf
15. Li A.P., Long T.J., An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10 (3): 537-46.
16. Koller V.J., Fühacker M., Nersesyan A., Mišik M., Eisenbauer M., Knasmueller S. Cytotoxic and DNA damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 2012; 86: 805-13.
17. Manas F., Peralta L., Raviolo J., Ovando H.G., Weyers A., Ugnia L. et al. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009; 28 (1): 37-41.
18. Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R., Marshall E.J. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2009; 72 (15-16): 986-97.
19. Kier L.D., Kirkland D.J. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43 (4): 283-315.

N. A. Ilyushina, N.S. Averianova, G. V. Masaltsev, Yu.A. Revazova

COMPARATIVE INVESTIGATION OF GENOTOXIC ACTIVITY OF GLYPHOSATE TECHNICAL PRODUCTS IN THE MICRONUCLEUS TEST IN VIVO

F. F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

Glyphosate is one of the most widely used herbicides in the world. In recent years, there have been concerns about the possible mutagenicity and carcinogenicity of this pesticide. In this connection, the study of genotoxic and carcinogenic properties of glyphosate and glyphosate-containing preparations has been resumed in a number of countries.

In this study, the induction of micronucleation formation in vivo in polychromatophilic erythrocytes of bone marrow of CD-1 mice was assessed by the action of three different technical glyphosate products entering the Russian Federation. It was found that the tested samples of technical products showed different cytogenetic activity, while only one of them caused a statistically significant, dose-dependent increase in the frequency of induction of micronuclei compared to the negative control.

The analysis of the composition of the studied product samples showed that the cytogenetic activity may depend on the content of potentially mutagenic impurities, in particular formaldehyde.

The obtained data are additional grounds for lowering the upper limit of formaldehyde content in technical products of glyphosate and also indicate the need to assess the genotoxic activity of analog pesticides entering the market of plant protection products.

Keywords: pesticides, glyphosate, genotoxic activity, micronuclear test.

Материал поступил в редакцию 08.06.2018 г.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 593.93 : 546.7 : 615.916

ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОРСКИХ ЗВЕЗД *ASTERIAS RUBENS*

В.А. Федюнин,
А.А. Поромов,
А.В. Смуров

Московский государственный
университет
им. М.В. Ломоносова, 119991,
г. Москва, Российская
Федерация

Исследовано влияние хлоридов некоторых металлов: кобальта, марганца, железа, свинца, кадмия и меди на различные аспекты жизнедеятельности морских звезд *Asterias rubens* в широком диапазоне концентраций. Эксперименты включали одновременную оценку выживаемости и поведенческих реакций (время переворота) морских звезд в течение семисуточного эксперимента. Показано, что медь является наиболее токсичным из исследованных металлов (полулетальная концентрация ($ЛК_{50}$) составила $0,062 \pm 0,01$ мг/л, 96 часов экспозиции), далее, по убыванию токсичности, металлы можно распределить в следующем порядке: свинец ($ЛК_{50} = 1,99 \pm 0,08$ мг/л), кадмий ($ЛК_{50} = 1,6 \pm 0,1$ мг/л), кобальт ($ЛК_{50} = 57,7 \pm 2,1$ мг/л), марганец ($ЛК_{50} = 79,7 \pm 4,3$ мг/л). Железо в исследованных концентрациях не приводило к гибели морских звезд. Медь, свинец и кадмий приводили к значительному уменьшению скорости переворота уже через 96 часов после начала эксперимента. Все металлы, за исключением меди, проявляли токсические свойства в концентрациях, значительно превышающих ПДК для поверхностных вод.

Ключевые слова: *Asterias rubens*, металлы, токсичность, выживаемость.

Введение. Речная система бассейна Белого моря относится к Северному экономическому району с высокой плотностью промышленных объектов. В промышленности этого района основную роль играют предприятия цветной и черной металлургии. Такое интенсивное освоение водосбора Белого моря способствует формированию зон повышенного антропогенного воздействия, в том числе связанного с возможностью возникновения высокого уровня загрязненности природных вод неочищенными и недостаточно очищенными промышленными стоками, содержащими фенолы, формальдегид, фурфурол, лигносульфанаты и металлы, такие как медь, цинк, свинец, ртуть и другие [1, 2].

В научной литературе широко описано влияние металлов на морских моллюсков [3,4]. Малоиз-

вестно, однако, в каких концентрациях металлы могут представлять опасность для других бентосных организмов, вызывать функциональные изменения, не приводя при этом к немедленной гибели организма. Экспериментальные результаты, приведённые в токсикологических базах данных (US EPA ECOTOX Databases) и публикациях [5], показывают противоречивые данные о летальных и сублетальных концентрациях которые могут отличаться для одного металла в несколько раз.

Морские звезды *Asterias rubens* Linnaeus, 1758 – распространённый субарктический вид животных. В экосистемах морские звезды являются консументами второго и третьего порядков, а значит конечным звеном биоаккумуляции веществ в пищевых цепях. Их высокая экологиче-

Федюнин Владимир Александрович (Fedyunin Vladimir Alexandrovich), аспирант кафедры общей экологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, v-fedyunin@mail.ru

Поромов Артём Андреевич (Poromov Artem Andreevich), научный сотрудник кафедры общей экологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, aar1309@gmail.com

Смуров Андрей Валерьевич (Smurov Andrey Valerievich), профессор кафедры общей экологии биологического факультета, директор Музея Землеведения Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, smr49@mail.ru

ская пластичность обеспечивает широкое распространение и устойчивость к антропогенному воздействию [6,7], что обуславливает возможность их использования в качестве модельных организмов и объектов экологических исследований на большой территории и в условия высоких уровней антропогенной нагрузки.

Цель данной работы: изучить влияние ионов некоторых металлов на морских звезд *Asterias rubens* L.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные работы были выполнены на базе Беломорской биологической станции им. Н.А. Перцова Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова (ББС МГУ), расположенной на полуострове Киндо в районе Кандалакшского залива.

Сбор и содержание экспериментальных животных. Сбору подлежали только неповрежденные пятилучевые морские звезды диаметром 10-12 см. Морских звезд содержали в стеклянных аквариумах объемом 20 литров, температура воды составляла $15 \pm 2^\circ\text{C}$, соленость воды - 26‰, естественный световой цикл.

Реактивы. Были использованы растворы хлоридов кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), магния ($\text{MnCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), железа ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), свинца (PbCl_2), кадмия ($\text{CdCl}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$) и меди ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Экспозиция в аквариумах. Концентрации металлов в экспериментальных аквариумах приведены в табл. 1. Концентрации, используемые в исследовании рассчитаны относительно единиц ПДК (предельно допустимые концентрации) для ионов металлов. [8]. Воду в аквариумах меняли ежедневно наполовину, добавляя в неё раствор соли до соответствующей концентрации. Поведенческую реакцию оценивали по изменению скорости переворота морских звезд *A. rubens* на 4 сутки после начала эксперимента. Выживаемость оценивалась ежедневно до 7-ых суток, включительно. Гибель морских звезд фиксировалась по невозможности перевернуться и отсутствию движения амбулакральных ножек. Для каждой концентрации экспозицию проводили в трех экспериментальных аквариумах, в каждом из которых содержали по 10 морских звезд ($n = 30$).

Определение времени переворота. Время переворота измеряли для 5 морских звезд, случайно выбранных из каждого экспериментального аквариума, в отдельном стеклянном контейнере (размером 30 см × 30 см × 24 см), наполненном 15 литрами фильтрованной морской воды. Каждая морская звезда была перевернута и помещена в центр контейнера так, чтобы ни один из её лучей не касался краев. Оценивали время, необходимое животному для переворота с аборальной на оральную сторону. Измерения проводили в трех повторах для каждой звезды.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета RStudio (version 1.0.143). Для количественных показателей результат представлен в виде среднего значения (стандартное отклонение). Для оценки выживаемости использовали нелинейную четырехпараметрическую логистическую регрессию (пакет «drc2»), и построение кривых выживаемости методом Каплана-Майера (пакет «survival»). Для оценки скорости переворота трехпараметрическую экспоненциальную модель (пакет «drc»). Полулетальные и эффективные концентрации (LK_{50} и ЭК_{50}) рассчитаны на основе анализа четырехпараметрической логистической модели на 4 сутки экспозиции (96 часов). Продолжительность эксперимента в 96 часов выбрана как наиболее широко используемая временная точка в стандартных токсикологических экспериментах, принятых в методах ISO и OECD. Уровень значимости принят как $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Для оценки жизнеспособности морских звезд *Asterias rubens* L. в присутствии ионов металлов в различных концентрациях оценивалась смертность и изменение поведенческих реакций. Данные по выживаемости морских звезд в экспериментальных аквариумах представлены на рисунке 1.

Наибольшее токсическое действие среди исследуемых металлов наблюдали для хлорида меди, проявляемое в гибели морских звезд, начиная с первых суток эксперимента в концентрации 0,05 мг/л. Гибель всех животных наблюдали на 4-ые сутки эксперимента при концентрации меди в аквариуме равной 0,25 мг/л. Свинец в концентрациях от 1,5 до 2,5 мг/л приводил к смертности от 30 до 80% животных в течение 7 суток эксперимента, 100%-ную гибель морских звезд отмечали при концентрации свинца больше 2,75 мг/л. Похожие результаты получены для кадмия, однако, гибель всех животных в экспериментах с кадмием не наблюдали. Для марганца и кобальта токсическое действие наблюдали лишь при концентрациях, значительно превышающих ПДК, развитие токсического действия при этом также происходило дольше по сравнению с медью, свинцом и кадмием. Гибели морских звезд в присутствии всех исследуемых концентрациях железа не наблюдали. В аквариуме с концентрацией железа 40 мг/л происходило выпадение осадка, в связи с чем использование более высоких концентраций не проводили.

Полулетальные концентрации (LK_{50}) рассчитаны на основе четырехпараметрической логистической модели, представленной на рис. 2, на 4 сутки экспозиции (96 часов). По значению LK_{50} металлы можно ранжировать по уменьшению токсичности в следующем порядке:

Таблица 1

Содержание металлов в районе исследования и нормы ПДК

Концентрации	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Cd ²⁺	Mn ³⁺	Fe ³⁺	Co ³⁺
Средняя концентрация металлов в Кандалакшском заливе, мг/л [2]	0,0055	0,0015	0,00019	0,00615	0,027	д.о.
Предельно Допустимая Концентрация (ПДК), мг/л [8]	0,005	0,01	0,01	0,05	0,05	0,005
Концентрации металлов в экспериментальных аквариумах, мг/л						
1*	0,005	-	-	-	-	-
10	0,05	-	0,1	-	0,5	-
25	0,125	-	0,25	-	-	-
50	0,250	-	0,5	-	2,5	-
75	0,375	-	-	-	-	-
100	0,5	-	1	-	5	-
150	-	1,5	1,5	-	-	-
200	1	2	2	-	10	-
250	-	2,5	-	-	-	-
275	-	2,75	-	-	-	-
300	-	3	-	-	-	-
400	-	-	-	20	20	2
800	-	-	-	40	40	4
1200	-	-	-	60	-	6
2000	-	-	-	100	-	10
3000	-	-	-	150	-	-
4000	-	-	-	200	-	20
6000	-	-	-	300	-	30
10000	-	-	-	-	-	50
12000	-	-	-	-	-	60
15000	-	-	-	-	-	75

Примечания: * – кратность значениям ПДК; «-» – концентрация не была использована; д.о. – данные отсутствуют

медь ($ЛК_{50} = 0,062 \pm 0,01$ мг/л), кадмий ($ЛК_{50} = 1,6 \pm 0,1$ мг/л), свинец ($ЛК_{50} = 1,99 \pm 0,08$ мг/л), кобальт ($ЛК_{50} = 57,7 \pm 2,1$ мг/л), марганец ($ЛК_{50} = 79,7 \pm 4,3$ мг/л).

Скорость переворота уменьшается в присутствии всех исследуемых металлов. Наиболее резко время переворота возрастает в ответ на воздействие растворами меди и свинца на 4-е

сутки эксперимента. Медь значительно снижает скорость переворота (на 50%, полуэффективная концентрация, $ЭК_{50}$) при концентрации $0,12 \pm 0,25$ мг/л, ионы свинца вызывают такой же эффект при концентрации $1,96 \pm 0,23$ мг/л. Воздействие кадмия в концентрации выше 0,1 мг/л приводит к резкому увеличению времени переворота ($ЭК_{50} = 0,21 \pm 0,46$ мг/л), и, в отличии

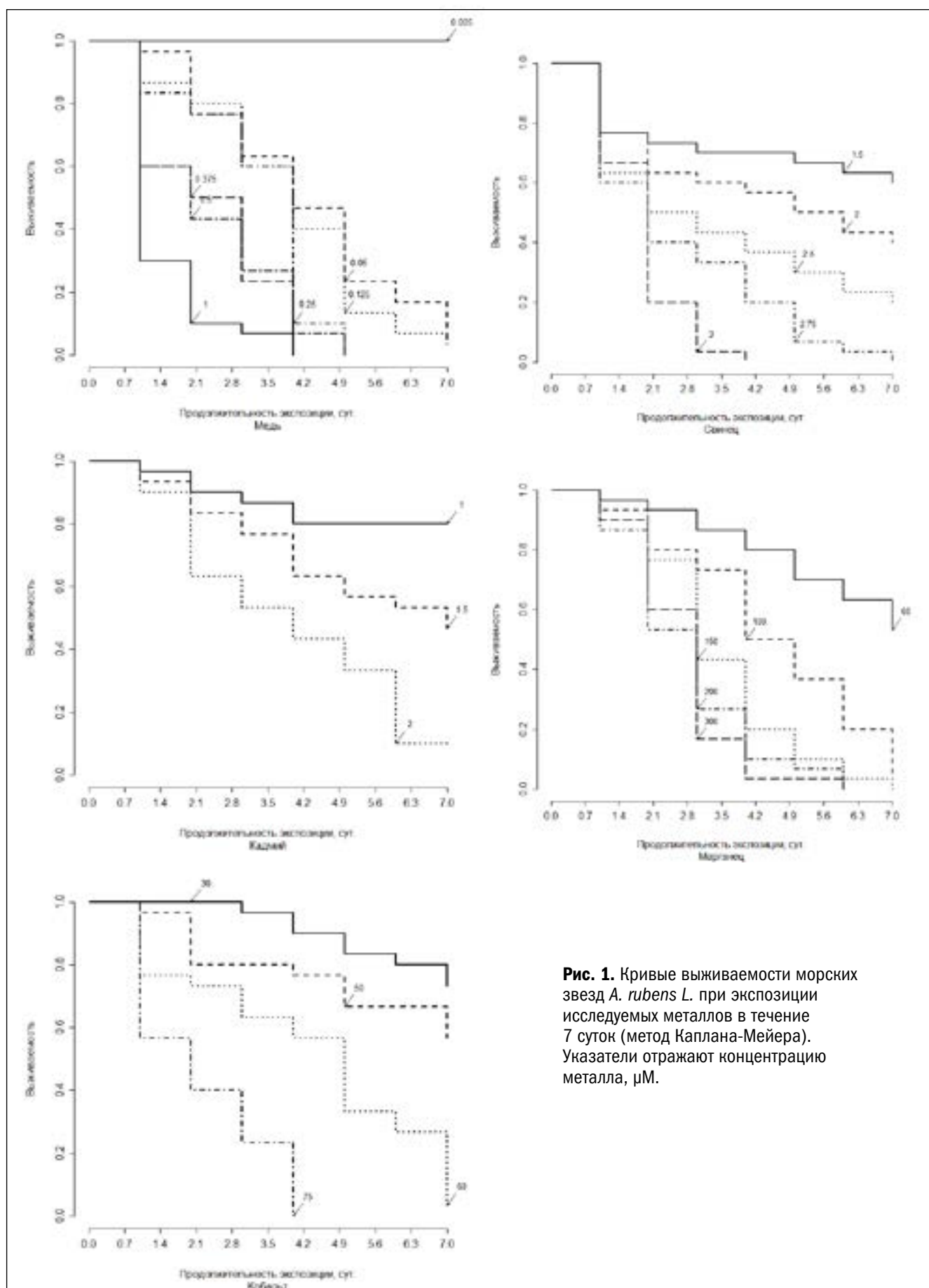


Рис. 1. Кривые выживаемости морских звезд *A. rubens L.* при экспозиции исследуемых металлов в течение 7 суток (метод Каплана-Мейера). Указатели отражают концентрацию металла, μM .

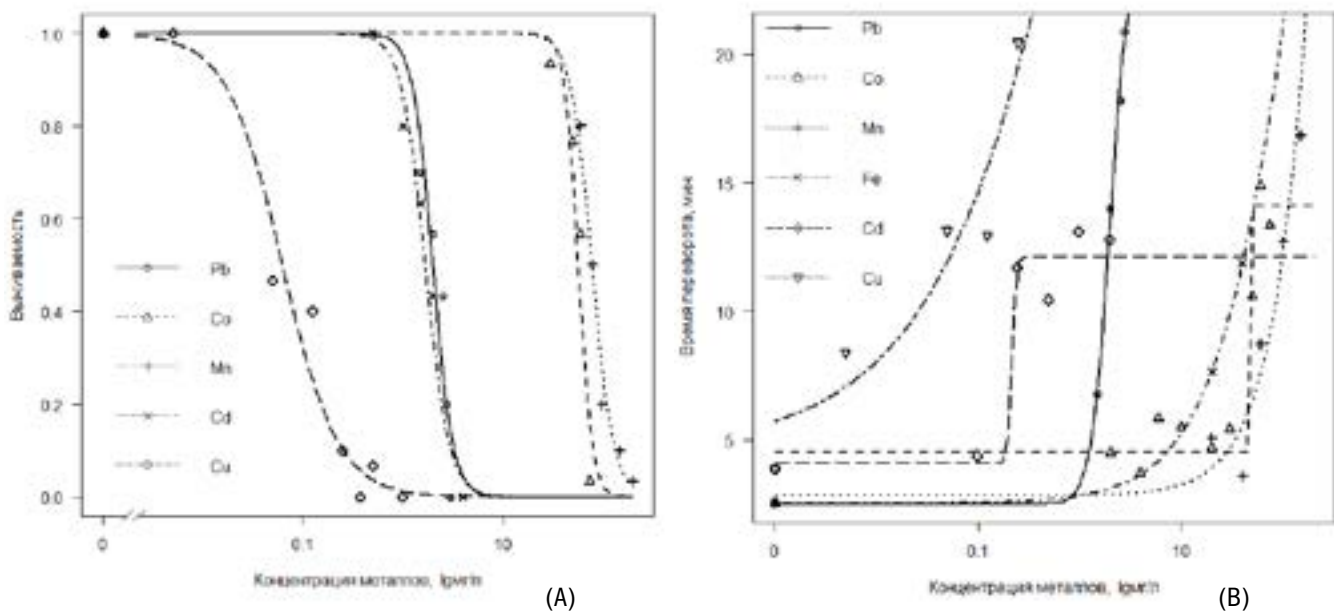


Рис. 2. Влияние металлов на выживаемость (4-х параметрическая логистическая модель) (А) и скорость переворота (3-х параметрическая экспоненциальная модель) (В) морских звезд *A. rubens* L. через 96 часов после начала экспозиции.

от остальных металлов, дальнейшее уменьшение скорости переворота не наблюдается, в диапазоне концентраций кадмия вплоть до летальных. Повышение концентрации железа, кобальта и марганца приводят к значительному снижению скорости переворота морских звезд в высоких концентрациях, ЭК₅₀ составила $205 \pm 4,3 \times 10^3$, $49,8 \pm 5,5$, $4,7 \times 10^3 \pm 1,7 \times 10^4$ мг/л, соответственно.

Заключение. Результаты исследований позволяют заключить, что наибольшей токсичностью для морских бентосных организмов обладают ионы меди, приводящие как к снижению выживаемости, так и к изменению времени поведенческого ответа. ПДК меди для поверхностных вод составляет 0,005 мг/л, при этом гибель морских звезд будет наблюдаться при достижении концентрации меди десятикратной ПДК или увеличении среднего содержания меди в морской воде для данного региона в два раза. Для остальных металлов среднее содержание в морской воде ниже ПДК, а токсические эффекты наблюдаются при увеличении концентрации в 50-100 раз по сравнению с ПДК для кадмия и свинца, и 1000 раз для марганца и кобальта. Таким образом, в программе мониторинга экологического состояния морских прибрежных экосистем, а также при контроле состава сточных вод, поступающих в моря, особое внимание следует уделять содержанию медьсодержащих компонентов и оценке распределения загрязненных водных масс.

Некоторые металлы в норме присутствуют в организме в различных концентрациях, кото-

рые зависят от степени их вовлеченности в биохимические процессы, а также от механизмов регуляции процессов выведения и распределения этих металлов организмом [3]. Таким образом, токсическое действие некоторых металлов, таких как кобальт и марганец, наступает при относительно более высоких концентрациях, в отличие от меди, свинца и кадмия, имеющих низкие токсические дозы.

Беспозвоночные животные широко применяются в эколого-токсикологических исследованиях и экологическом мониторинге для оценки состояния окружающей среды. Разработан широкий спектр методик (ОЕСД, ISO, ЕРА), использующих различные виды беспозвоночных и их биологические показатели (конечные точки), характеризующие действие факторов. Однако эти методы ограничены использованием относительно небольшого числа видов и базовыми биологическими характеристиками (выживаемость, плодовитость, скорость роста). Основные тенденции в области экологической токсикологии связаны с поиском и изучением наиболее релевантных видов беспозвоночных животных, с использованием новых экспериментальных методов, критериев и подходов к экстраполяции результатов, учитывающих воздействие факторов на нескольких уровнях биологической организации, с использованием молекулярных, физиологических, поведенческих, демографических и других конечных точек. При этом ключевым этапом в эколого-токсикологических исследованиях остается

определение летальных и сублетальных концентраций веществ как основа для дальнейшего применения прижизненных конечных точек. Результаты данной работы показывают возможность использования морских звезд как индикаторов загрязнения металлами, а полученные данные о летальных концентрациях позволяют разработать подходы и методы использования биомаркеров и других прижизненных показателей мор-

ских звезд при биотестировании и биоиндикации качества морской среды в условиях повышенной антропогенной нагрузки. Результаты возможно использовать для оценки экологического риска воздействия металлов на морские экосистемы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-04-01143.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Обзор состояния и загрязнения окружающей среды в Российской Федерации за 2016 год. Под ред. Черногаева Г. М. М.: Росгидромет; 202016 с.
2. Качество морских вод по гидрохимическим показателям. 20Ежегодник. Под ред. Коршенко А. Н. М.: Наука; 20200 с.
3. Soto M., Mari Gomez I., Cancio I. Biological aspects of metal accumulation and storage. 20Available: www.ehu.es/europeanclass2003/biological_aspects_of_metal_accu.htm. Accessed on 25/01/2018.
4. Chiarelli R., Roccheri M. Marine Invertebrates as

- Bioindicators of Heavy Metal Pollution. Open Journal of Metal. 2014; 4; 93-1
5. Temara A., Ledent G., Warnau M., Paucot H., Jangoux M. Experimental cadmium contamination of *Asterias rubens* (Echinodermata). Mar. Ecol. Prog. Ser. 1996; 140: 83-90.
6. Binyon J. Salinity tolerance and permeability to water of the starfish *Asterias rubens* L. J. Mar. Biol. Assoc. United Kingdom. 1961; 41: 161-174.
7. Coteur G. et al. Field contamination of the starfish *Asterias Rubens* by metals. part 1: short- and long-term

accumulation along a pollution gradient. Environ. Toxicol. Chem. 2022(9): 2136-2144.

8. Приказ Федерального агентства по рыболовству от 18 января 2010 г. № 20 «Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения». 2010.

REFERENCES:

1. State overview and environment pollution in the Russian Federation for 20Ed. Chernogaeva G.M. M.: Rosgidromet; 202016 p. (in Russian).
2. Sea water quality by hydrochemical parameters. 20Ezhegodnik. Ed. Korshenko A.N. M.: Nauka; 20200 p. (in Russian).
3. Soto M., Mari Gomez I., Cancio I. Biological aspects of metal accumulation and storage. 20Available:www.ehu.es/europeanclass2003/biological_aspects_of_metal_accu.htm. Accessed on 25/01/2018.

4. Chiarelli R., Roccheri M. Marine Invertebrates as Bioindicators of Heavy Metal Pollution. Open Journal of Metal. 2014; 4; 93-1
5. Temara A., Ledent G., Warnau M., Paucot H., Jangoux M. Experimental cadmium contamination of *Asterias rubens* (Echinodermata). Mar. Ecol. Prog. Ser. 1996; 140: 83-90.
6. Binyon J. Salinity tolerance and permeability to water of the starfish *Asterias rubens* L. J. Mar. Biol. Assoc. United Kingdom. 1961; 41: 161-174.

7. Coteur G. et al. Field contamination of the starfish *Asterias Rubens* by metals. part 1 : short- and long-term accumulation along a pollution gradient. Environ. Toxicol. Chem. 2022(9): 2136-2144.
8. Order of the Federal Agency for Fisheries of January 18, 2010 No. 20 "On the approval of water quality standards for water bodies of fishery importance, including standards for maximum permissible concentrations of harmful substances in the waters of water bodies of fishery importance" 2010.

V. A. Fedyunin, A.A. Poromov, A.V. Smurov

INFLUENCE OF METALS ON SURVIVAL AND LIFE ACTIVITY OF STARFISHES *ASTERIAS RUBENS*

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

The effect of metals chlorides (cobalt, manganese, iron, lead, cadmium and copper) at wide range of concentrations on various aspects of the life of starfishes *Asterias rubens* has been studied. The experiments included a survival and behavioral responses (righting time) evaluation of starfishes during the seven-day exposure. Copper is the most toxic of the studied metals (half-lethal concentration $LC_{50} = 0,062 \pm 0,01$ mg/L, 96 hours of exposure), then toxicity decrease in the following order: lead ($LC_{50} = 1,99 \pm 0,08$ mg/L), cadmium ($LC_{50} = 1,6 \pm 0,1$ mg/L), cobalt ($LC_{50} = 57,7 \pm 2,1$ mg/L), manganese ($LC_{50} = 79,7 \pm 4,3$ mg/L). Iron at studied concentrations did not influence the starfish's survival. Copper, lead and cadmium led to a significant increase of the righting time after 96 hours of exposure. The toxic effects of these metals, except for copper, were revealed at higher concentration than Russian norms for surface waters.

Keywords: *Asterias rubens*, metals, toxicity, survival.

Переработанный материал поступил в редакцию 05.06.2018 г.

УДК 574.64:597.552.5(470.12)

СОДЕРЖАНИЕ РТУТИ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ЕВРОПЕЙСКОГО ХАРИУСА (*THYMALLUS THYMALLUS (L.)*) В РЕКАХ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ

А.С. Комарова, Е.В. Угрюмова,
Н.Ю. Тропин, А.Е. Шилова,
А.А. Соколова, М.Я. Борисов

Вологодское отделение ФГБНУ «ГосНИОРХ»
(Вологодское Отделение – филиал
федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Государственный
научно-исследовательский институт
озерного и речного рыбного хозяйства
им. Л.С. Берга»), 160012, г. Вологда,
Российская Федерация

Представлены сведения о содержании ртути в мышечной ткани европейского хариуса *Thymallus thymallus* (L.) в 11 реках Вологодской области (Тагажма, Вожега, Вотча, Костюга, Тиксна, Шебеньга, Пырнуг, Земцовка, Юрманга, Большая Речка и Ёнтала) за период 2011–2015 гг. Среднее содержание токсиканта варьировало от 0,04 мг/кг у особей р. Шебеньга до 0,21 мг/кг в рр. Юрманга и Большая Речка. У четырёх экземпляров рыб отмечено превышение допустимого уровня санитарно-гигиенических норм (СанПиН 2.3.2.1078-01. 2.3.2.) для нехищных видов рыб (0,3 мг/кг). Молодь хариуса содержит в среднем 0,06–0,10 мг/кг ртути в мышечной ткани, особи пяти-шестилетнего возраста содержат 0,26 и 0,27 мг/кг токсиканта соответственно. Сопоставление уровня концентрации ртути в мышечной ткани европейского хариуса с таковым для других видов рыб показало, что содержание Hg не выходит за пределы выявленных фоновых значений для водных объектов территории Вологодской области.

Ключевые слова: европейский хариус; ртуть; токсикант; реки; Вологодская область.

Введение. Изучение содержания ртути в мышцах рыб в водных объектах Северо-Запада России проводилось преимущественно для хищных видов, имеющих промысловое значение [1-3]. В то же время объекты спортивного и любительского рыболовства, к которым относится европейский хариус (*Thymallus thymallus* (L., 1758)), исследуются в меньшей степени. Значительное количество публикаций посвящено изучению микроэлементного состава органов и тканей хариуса бассейна р. Кама [4-7]. Ряд работ характеризуют закономерности накопления и содержания тяжёлых металлов (за исключением ртути) в популяциях данного вида в бассейне рр. Кама и Печора [8-10]. Особенности накопления ртути в мышцах сибирского хариуса отражены в ряде работ [11-15]. Публикаций по содержанию ртути в органах и тканях европейского хариуса на территории России нами не встречено.

Целью настоящей работы было выявление закономерностей содержания ртути в мышечной

ткани европейского хариуса (*Thymallus thymallus*) в водотоках Вологодской области.

Материалы и методы исследования. Исходный материал для исследования собран авторами в 2011–2015 гг. на 11 водотоках Вологодской области (табл. 1). Площади водосборов исследуемых рек и их заболоченность определены с помощью программного пакета ArcGis Основные характеристики водотоков выявлены в ходе экспедиций Вологодского отделения «ГосНИОРХ» в 2014–2015 гг. с использованием анализатора растворённого кислорода МАРК 302Э, кондуктометра МАРК 603/1, гидрометрической микровертушки ГМЦМ-1.

Лов хариуса осуществлялся с использованием электролова, ставных сетей (с ячейёй 20–30 мм) и поплавной удочки. Полный биологический анализ 184 экземпляра рыб проводился А.С. Комаровой согласно общепринятым в ихтиологии методикам [16]. Далее от каждого экземпляра был взят образец мышечной ткани (массой 0,5–2,0 г),

Комарова Александра Сергеевна (Komarova Aleksandra Sergeevna), научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, komarowa.aleks@yandex.ru

Угрюмова Елена Васильевна (Ugryumova Elena Vasil'evna), младший научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, uev259@yandex.ru

Тропин Николай Юрьевич (Tropin Nikolay Yur'evich), научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, nikolay-tropin1@yandex.ru

Шилова Анастасия Евгеньевна (Shilova Anastasiya Evgen'evna), младший научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, uljuticheva26@yandex.ru

Соколова Анна Александровна (Sokolova Anna Aleksandrovna), младший научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, anns092@mail.ru

Борисов Михаил Янович (Borisov Mikhail Yanovich), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Вологодского отделения ФГБНУ «ГосНИОРХ», г. Вологда, myaborisov@mail.ru

помещён в индивидуальный этикетированный полиэтиленовый пакет, хранящийся до начала камеральной обработки при температуре -16°C .

Камеральные работы были выполнены на базе лаборатории физиологии и токсикологии водных животных Института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН (ИБВВ РАН, пос. Борок). Определение содержания ртути в мышечной ткани рыб определяли на ртутном анализаторе РА-915+ с приставкой ПИРО (Люмэкс) атомно-абсорбционным методом холодного пара без предварительной пробоподготовки. Диапазон измерений составлял более трёх порядков. Сжигание проб проводилось в течение 1 мин. при температуре 300°C [17].

Статистическая обработка данных проводилась в среде MS Excel и Statistica 10 [18]. Для сравнения использованы фондовые материалы Вологодского отделения «ГосНИОРХ» по содержанию ртути в мышечной ткани рыб р. Вожега.

Результаты и обсуждение. Содержание ртути в мышцах хариуса водотоков Вологодской области варьировало от 0,018 до 0,793 мг/кг (рис.). Максимальные значения по среднему содержанию ртути отмечены для особей хариуса рр. Ёнтала, Костюга, Большая Речка и Юрманга и составляли от 0,17 до 0,21 мг/кг. Наименьшими значениями по данному показателю характеризуются особи хариуса рр. Шебеньга, Тагажма, Земцовка и Вотча. Среднее содержание ртути в мышцах хариуса данных водотоков варьировало от 0,04 до 0,09 мг/кг. Ранговый дисперсионный анализ Краске-

ла-Уоллиса выявил статистически значимые различия по среднему содержанию ртути в мышцах хариуса исследуемых рек. Результаты попарных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни представлены в таблице. Для рр. Юрманга, Тагажма, Тиксна и Пырнуг не выявлено достоверно значимых отличий средних значений содержания ртути с другими анализируемыми выборками.

Анализ содержания ртути в мышцах европейского хариуса водотоков Вологодской области показал отсутствие превышения санитарно-гигиенических норм для рыбной продукции (0,3 мг/кг) для нехищных видов рыб [19]. Исключение составили лишь четыре особи хариуса: р. Костюга, содержание ртути – 0,793 мг/кг при длине тела 26,5 см и массе 232,0 г, р. Тиксна – 0,377 мг/кг (20,6 см и 117,6 г), р. Юрманга – 0,348 мг/кг (21,0 см и 125,3 г), р. Ёнтала – 0,316 мг/кг (14,3 см и 36,1 г).

Анализ возрастной изменчивости накопления токсиканта показал следующую зависимость (табл. 2): молодь хариуса разных рек накапливает в среднем 0,06–0,10 мг/кг металла, тогда как особи 5–6-летнего возраста содержат 0,26 и 0,27 мг/кг ртути в мышцах.

Видовая специфика содержания металла в пределах одного водного объекта показана на примере р. Вожега (табл. 3). Содержание ртути у разных видов рыб варьировало незначительно от 0,06 мг/кг у леща до 0,42 мг/кг у щуки. Наибольшее содержание токсиканта характерно для хищных видов рыб (щука – 0,42 мг/кг, окунь – 0,24 мг/кг), при этом показатель не выходит за пределы до-

Таблица 1

Краткая характеристика исследуемых водотоков и объём выборки

№	Река	Длина, км	Площадь водосбора, км ²	Заболоченность, %	Скорость течения, м/с	Минерализация, мг/л	Количество, экз.
1	Тагажма	25,9	309,6	27,6	0,4	125	3
2	Вожега	140,5	2007,4	12,8	0,3	241	10
3	Вотча	55,3	423,9	24,5	0,4	287	31
4	Костюга	7,7	21,2	15,6	0,4	108	25
5	Тиксна	47,6	389,4	1,8	-	-	12
6	Шебеньга	22,1	112,1	0	0,2	-	5
7	Пырнуг	7,9	24,3	0	0,4	-	9
8	Земцовка	6,9	27,2	0	0,2	130	50
9	Юрманга	40,9	247,8	4,7	-	-	5
10	Большая Речка	3,2	6,3	0	0,3	-	8
11	Ёнтала	111,5	1441,2	1,2	0,1	235	26

Таблица 2

**Среднее содержание ртути (мг/кг) в мышцах хариуса разных возрастных групп водотоков
Вологодской области**

Река	Содержание ртути, мг/кг						Среднее
	Возрастная группа, год						
	1	2	3	4	5	6	
Тагажма (а)	-	<u>0,056</u> 12,4/25,4	<u>0,079</u> 16,5/58,1	-	-	-	0,06±0,009
Вожега (b)	-	<u>0,107</u> 14,2/37,3	<u>0,099</u> 17,7/81,3	-	-	-	0,11±0,017 ^{j,k}
Вотча (с)	-	<u>0,162</u> 14,7/42,0	<u>0,087</u> 17,2/70,9	<u>0,184</u> 22,6/176,3	-	-	0,09±0,009 ^{d,f,j,k}
Костюга (d)	-	-	<u>0,120</u> 17,2/67,5	<u>0,149</u> 20,3/110,4	<u>0,793</u> 26,5/232,0	-	0,17±0,028 ^{c,f,h}
Тиксна (е)	-	<u>0,054</u> 12,5/27,6	<u>0,114</u> 16,2/60,8	<u>0,256</u> 20,5/120,7	-	-	0,16±0,031
Шебеньга (f)	-	<u>0,048</u> 13,9/33,2	<u>0,039</u> 17,2/65,0	-	-	-	0,04±0,006 ^{k,c,d}
Пырнуг (g)	-	-	<u>0,102</u> 16,6/61,0	<u>0,139</u> 19,5/110,7	-	-	0,11±0,011
Земцовка (h)	<u>0,055</u> 8,8/8,2	<u>0,085</u> 11,8/23,3	<u>0,087</u> 15,0/47,7	<u>0,108</u> 17,0/70,3	-	-	0,09±0,00 ^{d,j,k}
Юрманга (i)	-	-	-	<u>0,086</u> 22,1/166,9	<u>0,238</u> 21,6/150,9	<u>0,273</u> 28,0/384,0	0,21±0,054
Большая Речка (j)	-	<u>0,200</u> 12,4/22,1	<u>0,221</u> 16,3/53,6	-	-	-	0,21±0,021 ^{b,c,h}
Ёнтала (k)	-	<u>0,140</u> 15,7/39,4	<u>0,185</u> 15,9/50,3	<u>0,181</u> 18,1/76,2	<u>0,145</u> 21,7/136,5	-	0,18±0,012 ^{b,c,f,h}
Среднее	<u>0,055</u> 8,8/8,2	<u>0,099</u> 12,9/28,7	<u>0,112</u> 16,3/59,1	<u>0,166</u> 19,8/106,7	<u>0,261</u> 22,3/153,8	<u>0,273</u> 28,0/384,0	

Примечание. В числителе указано среднее содержание ртути, мг/кг, в знаменателе – стандартная длина тела (1), см / масса, г.

В надстрочных индексах отмечены статистически значимые отличия между выборками хариуса по критерию Манна-Уитни (при уровне значимости с поправкой Бонферрони $p < 0,0009$).

пустимого значения санитарно-гигиенических норм (для хищных видов рыб – 0,6 мг/кг). Количество ртути в мышцах леща и хариуса было наименьшим и составляло 0,06 мг/кг и 0,11 мг/кг соответственно.

Полученные значения (табл. 3) полностью укладываются в ранее эмпирически зафиксированный диапазон содержания Hg в костных рыбах Вологодской области (0,05–1,06 мг/кг) [2]. При этом сравнительно низкое содержание ртути в европейском хариусе может быть обусловлено

его видовой специфичностью, в частности типом питания – типичной эврифагией. Весной и осенью рацион хариуса в реках Вологодской области сформирован преимущественно водными беспозвоночными (личинки ручейников, моллюски) и рыбой. С вылетом амфибиотических насекомых, в пищевом спектре в равной степени представлены как водные, так и наземно-воздушные организмы (имаго представителей отрядов Diptera, Odonata, Orthoptera, Hymenoptera, кроме того дождевые черви, попадающие на поверхность во-

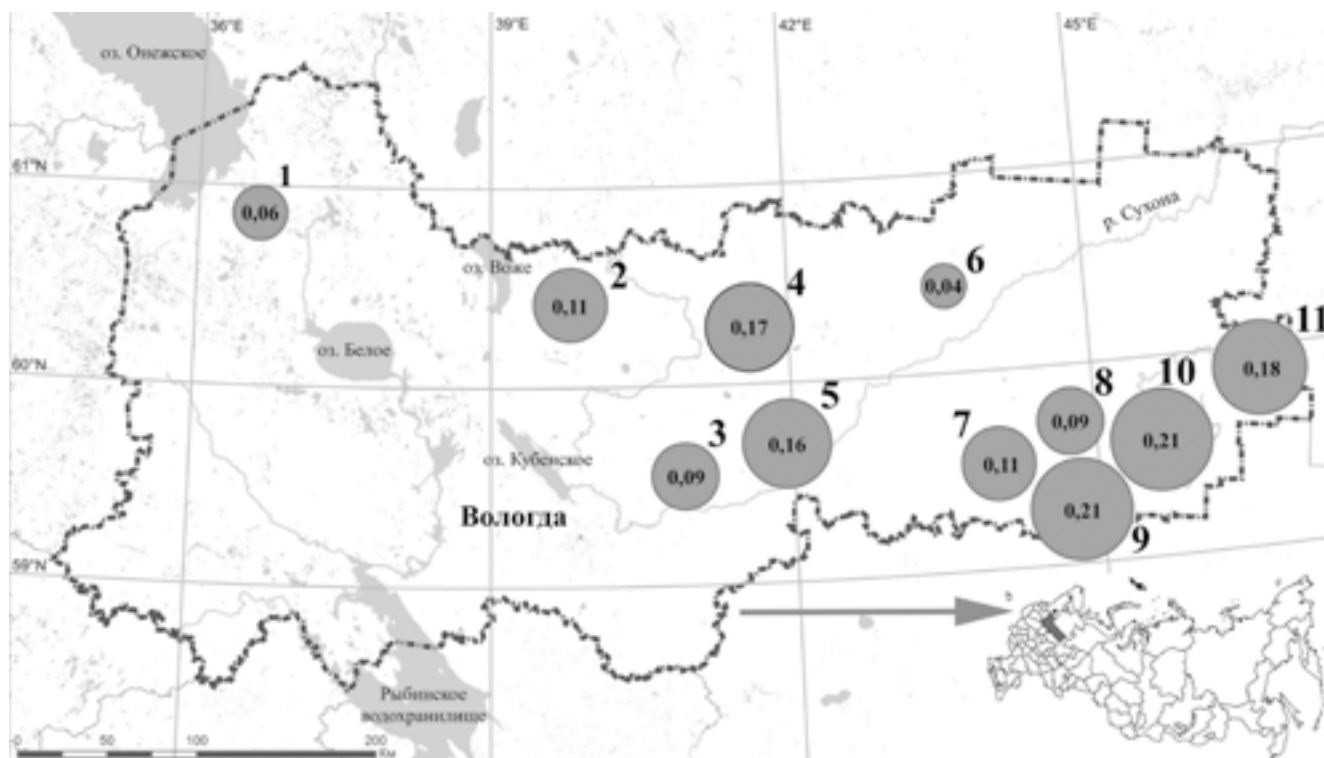


Рис. Соотношение среднего значения содержания ртути в мышцах хариуса водотоков Вологодской области. Номерами (1-11) обозначены реки (см. табл. 1).

ды при размыве берегов) [20]. Содержание ртути в амфибиотических насекомых Вологодской области по данным В.А. Гремячих с соавторами [21] составляет от 0,02 до 0,5 мг/кг сухой массы. При этом имаго двукрылых насекомых разных районов области могут накапливать до 1,3 мг/кг металла [22]. Питание хариуса преимущественно животным кормом способствует накоплению токсиканта по трофической цепи, подтверждая известную закономерность [23, 24].

Аналогичные нашим данные по содержанию

металла были получены для европейского хариуса р. Отава (в районе г. Сушице, Чехия), общее количество ртути в мышечной ткани которого достигало значения 0,1 мг/кг [25].

Сопоставимые пределы варьирования ртути в мышечной ткани получены П.А. Поповым и Н.В. Андросовой [12, 13] и для другого вида семейства хариусовых – сибирского хариуса (*Thymallus arcticus* Pallas, 1776). По их данным в мышечной ткани сибирского хариуса оз. Байкал (Чивыркуйский залив) содержание Hg состави-

Таблица 3

Среднее содержание ртути (мг/кг) в мышцах рыб р. Вожега

Вид	Длина, см	Масса, г	Возраст, лет	Hg, мкг/кг
<i>Abramis brama</i> (L., 1758)	13,6±0,62	57,0±8,00	4+...8+	0,06±0,008
<i>Thymallus thymallus</i> (L., 1758)	15,2±0,74	50,3±8,57	1+...2+	0,11±0,017
<i>Leuciscus idus</i> (L., 1758)	17,5±1,50	103,0±22,95	7+	0,16±0,031
<i>Leuciscus leuciscus</i> (L., 1758)	16,0±0,49	65,8±5,31	5+...8+	0,21±0,022
<i>Rutilus rutilus</i> (L., 1758)	16,7±0,54	100,3±9,85	6+...10+	0,21±0,023
<i>Perca fluviatilis</i> (L., 1758)	17,7±1,41	126,5±37,34	4+...6+	0,24±0,048
<i>Esox lucius</i> (L., 1758)	31,0±1,00	229,0±7,00	3+	0,42±0,070

ло 0,06 мкг/г сырой массы, оз. Байкал (пролив Малое Море) – 0,01 мкг/г, р. Катунь (среднее течение) – 0,02 мкг/г, р. Большой Пит – 0,04 мкг/г, р. Цыпа – 0,03 мкг/г. Содержание ртути в мышцах белого байкальского хариуса (*Thymallus brevipinnis* Svetovidov, 1931) Селенгинского мелководья оз. Байкал (по данным В.Т. Комова с соавторами [14]) варьировало от 0,20 до 0,87 мг/кг, составляя в среднем $0,38 \pm 0,08$ мг/кг сухой массы. Концентрация ртути в мышцах сибирского хариуса (*Thymallus arcticus* Pallas, 1776) разных участков Братского водохранилища составляла: р. Ангара (нижний бьеф Иркутской ГЭС) – от 0,006 до 0,02 мкг/г (в среднем – $0,011 \pm 0,001$ мкг/г), верхний участок водохранилища – 0,065 мкг/г сырой массы [11]. Концентрация Hg в пробах амурского хариуса (*Thymallus grubii* Dybowski, 1869), выловленного в реках Урми и Ин в 2010 и 2012 гг., составляла в среднем $0,1672 \pm 0,0251$ и $0,0777 \pm 0,012$ мг/кг [15].

Экспериментально было доказано токсичное воздействие различных концентраций метилртути на развитие и поведение европейского хариуса, которое проявлялось в снижении пищевой активности и конкурентоспособности молоди вида по сравнению с контрольной группой [26, 27].

Достоверных корреляционных зависимостей средних, минимального и максимального значений содержания ртути в мышечной ткани хари-

уса водотоков Вологодской области с площадью водосбора и заболоченностью не выявлено.

Заключение. Содержание ртути в мышечной ткани хариуса водотоков Вологодской области находилось в пределах от 0,04 мг/кг до 0,21 мг/кг. Однако у нескольких экземпляров рыб из рр. Костюга, Тиксна, Юрманга и Ёнтала наблюдалось превышение допустимого уровня ртути для хищных видов рыб (0,3 мг/кг), которое составило 0,316–0,793 мг/кг. Наши исследования подтвердили закономерность увеличения содержания ртути в мышцах рыб с возрастом. Так, молодь хариуса разных рек накапливает в среднем 0,06–0,10 мг/кг металла, особи 5–6-летнего возраста – 0,26 и 0,27 мг/кг соответственно. Анализ видовой специфики накопления металла показал увеличение содержания токсиканта у хищных видов (щука – 0,42 мг/кг, окунь – 0,24 мг/кг) по сравнению с мирными видами рыб (лещ – 0,06 мг/кг, хариус – 0,11 мг/кг).

Уровень накопления ртути в мышцах хариуса обусловлен как фоновыми концентрациями металла в водной среде, так и в значительной степени биологическими особенностями вида.

Благодарности. Авторы благодарят профессора В.Т. Комова (ИБВВ РАН) за предоставленную возможность для обработки проб и Д.А. Филиппова (ИБВВ РАН) за помощь в обсуждении полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гремячих В.А. Закономерности накопления ртути и биологические последствия действия её сублетальных доз для гидробионтов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Борок; 2007.
- Комов В.Т., Степанова И.К., Гремячих В.А. Содержание ртути в мышцах рыб из водоемов Северо-Запада России: причины интенсивного накопления и оценка негативного эффекта на состояние здоровья людей. Актуальные проблемы водной токсикологии: сб. ст. Борок, 2004; 99–123.
- Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Мещерякова О.В., Комов В.Т. Ртуть в рыбах: биохимическая индикация. Биосфера. 2014; 6 (2): 176–186.
- Костицына Н.В., Бакланов М.А., Зиновьев Е.А., Костицын В.Г. Микроэлементный состав некоторых видов рыб р. Ласва (по материалам 1998–2000 гг.). Рыбные ресурсы Камско-Уральского региона и их рациональное использование: Материалы науч.-практ. конф. (12–13 апреля 2001 г.). Пермь: Пермский ун-т, 2001; 86–88.
- Костицына Н.В., Зиновьев Е.А. Геохимическая среда как один из факторов формирования экотипов хариусов. Биология и экология рыб Прикамья: межвуз. сб. науч. тр. Пермь, 2003; 1: 124–132.
- Костицына Н.В., Зиновьев Е.А., Костицын В.Г. Анализ содержания микроэлементов в органах и тканях европейского хариуса (*Thymallus thymallus*). Современное состояние, проблемы охраны и рационального использования биоресурсов пресноводных водоемов: сб. науч. тр. СПб., 2007; IV: 101–105.
- Костицына Н.В., Мандрица С.А. К микроэлементному составу европейского хариуса *Thymallus thymallus* (Linnaeus, 1758) р. Косьява (бассейн Средней Камы). Вестник Тамбовского ун-та. Естественные и технические науки. 2013; 6 (18): 3019–3022.
- Костицына Н.В., Зиновьев Е.А., Ельченок О.Н. Особенности накопления тяжелых металлов в популяциях хариуса из рек Пермской области. Рыбные ресурсы Камско-Уральского региона и их рациональное использование: Материалы науч.-практ. конф. 12–13 апреля 2001 г. Пермь: Пермский ун-т, 2001; 89–90.
- Мазур В.В. Химико-экологическая оценка состояния водотоков по результатам анализа содержания металлов в рыбах. Вестник Томского гос. ун-та. Биология. 2012; 3 (19): 178–185.
- Доровских Г.Н., Мазур В.В. Аккумуляция металлов в рыбе и её паразитах // Проблемы изучения и охраны животного мира на Севере: Материалы докл. II Всероссийской конф. с междунар. участием (Сыктывкар, Республика Коми, Россия, 8–12 апреля 2013 г.). Сыктывкар, 2013; 70–73.
- Леонова Г.А., Андрулайтис Л.Д. Ртуть в экосистеме Братского водохранилища. Экология промышленного производства. 2006; 1: 12–17.
- Полов П.А., Андросова Н.В. Индикация экологического состояния водных объектов Сибири по содержанию тяжелых металлов в рыбах. География и природные ресурсы. 2008; 3: 36–41.
- Полов П.А., Андросова Н.В. Содержание тяжелых металлов в мышечной ткани рыб из водоемов бассейна реки Оби. Вестник Томского гос. ун-та. Биология. 2014; 4 (28): 108–122.
- Kotov V.T., Pronin N.M., Mendsaikhan B. Mercury content in muscles of fish of the Selenga River and lakes of its basin (Russia). Inland Water Biology. 2014; 7 (2): 178–184.
- Поляков В.Ю., Ревуцкая И.Л. Тяжелые металлы в речной рыбе некоторых поверхностных водотоков Приамурья. Глобальный научный потенциал. 2015; 1 (46): 93–95.
- Правдин И.Ф. Руководство по изучению рыб (преимущественно пресноводных). М.: Пищ. пром-сть; 1966.
- Лалердина Т.Г. Определение ртути в природных водах. Новосибирск: Наука; 2000.
- Унгурану Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трёх и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе Stata. Экология человека. 2014; 6: 55–58.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.11.2001 № 36 (ред. от 06.07.2011) «О введении в действие Санитарных правил» (вместе с «СанПиН 2.3.2.1078-01.2.3.Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2001) (Зарегистрировано в Минюсте РФ 22.03.2002 № 3326).
- Комарова А.С. Питание европейского хариуса (*Thymallus thymallus* (L.)) в реках Вологодской области. Вестник Пермского ун-та. Серия: Биология. 2017; 2: 159–167.
- Гремячих В.А., Комов В.Т., Транквилевский Д.В., Шоповалов М.И., Моторин А.А. Содержание ртути в водных и амфибиотических насекомых из различных водоемов и водотоков европейской части России. Гидроэкология в России и сопредельных странах: материалы V Всероссийского симп. по амфибиотическим и водным насекомым. Ярославль: Филигрань, 2013; 46–51.
- Иванова Е.С., Тузова Л.А., Комов В.Т. Содержание ртути в организме представителей амфибиотных и наземных двукрылых (Diptera) некоторых районов Вологодской области. Антропогенное влияние на водные организмы и экосистемы: сб. материалов VI Всероссийской конф. по водной экотоксикологии, посвящ. 80-летию со дня рождения д.б.н., проф. Б.А. Флерова, с приглашением специалистов из стран ближнего зарубежья (Борок, 14–17 сентября 2017 г.). Ярославль: Филигрань, 2017; 36–39.
- Лобус Н.В., Комов В.Т. Биогеохимия ртути в водных экосистемах разных климатических зон. Антропогенное влияние на водные организмы и экосистемы: материалы V Всероссийской конф. по водной экотоксикологии. 28 октября – 1 ноября 2014 г. Борок. Том Ярославль: Филигрань, 2014; 19–23.

24. Moiseenko T.I., Gashkina N.A. Bioaccumulation of mercury in fish as indicator of water pollution. *Geochemistry International*. 2016; 54 (6): 485–493.

25. Kenšová R., Kružiková K., Svobodová Z. Mercury speciation and safety of fish from important fishing locations in the Czech Republic. *Czech J. Food Sci.*,

2012; 30: 276–284.

26. Fjeld E., Haugen T.O., Vøllestad L.A. Permanent impairment in the feeding behavior of grayling (*Thymallus thymallus*) exposed to methylmercury during embryogenesis. *The Science of the Total Environment*. 1998; 213: 247–254.

27. Vøllestad L.A., Fjeld E., Haugen T., Oxnevad S.A. Developmental instability in grayling (*Thymallus thymallus*) exposed to methylmercury during embryogenesis. *Environmental Pollution*. 1998; 101 (3): 349–354.

REFERENCES:

1. Gremyachikh V.A. Patterns of mercury bioaccumulation and biological effects of its sublethal doses for aquatic organisms: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Borok; 2007 (in Russian).

2. Komov V.T., Stepanova I.K., Gremyachikh V.A. Mercury content in muscles of fish from North-West Russia: causes of intensive accumulation and assessment of negative effect on human health. In: Actual problems of aquatic toxicology: collected papers. Borok, 2004; 99–123 (in Russian).

3. Nemova N.N., Lysenko L.A., Meshcheryakova O.V., Komov V.T. Mercury in fish: biochemical indication. *Biosfera*. 2014; 6 (2): 176–186 (in Russian).

4. Kostitsyna N.V., Baklanov M.A., Zinov'ev E.A., Kostitsyn V.G. Microelement composition of some fish species of the Las'va river (based on 1998–2000 gg.). In: Fish resources of the Kama-Ural region and their rational use: Materials of scientific and practical conference. (12–13 April 2001). Perm: Permskiy un-t, 2001; 86–88 (in Russian).

5. Kostitsyna N.V., Zinov'ev E.A. Geochemical environment as a factor of formation of ecotypes grayling. In: Biology and ecology of fishes in the Kama region: interuniversity collection of scientific papers. Perm, 2003; 1: 124–132 (in Russian).

6. Kostitsyna N.V., Zinov'ev E.A., Kostitsyn V.G. Analysis of trace elements in organs and tissues of European grayling (*Thymallus thymallus*). In: Current state, problems of protection and rational use of biological resources of freshwater bodies: collection of scientific papers. St. Petersburg, 2007; IV: 101–105 (in Russian).

7. Kostitsyna N.V., Mandritsa S.A. On microelements composition of European grayling *Thymallus thymallus* (Linnaeus, 1758) of Kos'va river (basin of middle Kama river). *Vestnik Tambovskogo un-ta. Estestvennyye i tekhnicheskie nauki*. 2013; 6(18): 3019–3022 (in Russian).

8. Kostitsyna N.V., Zinov'ev E.A., El'chenkova O.N. Peculiarities of accumulation of heavy metals in populations of graylings from rivers of the Perm region. In: Fish resources of the Kama-Ural region and their rational use: Materials of scientific and practical conference (12–13 April 2001). Perm: Permskiy un-t, 2001; 89–90 (in Russian).

9. Mazur V.V. Chemical and ecological estimation of water currents condition according to the results of the analysis of microcells content in hydrobionts. *Vestnik Tomskogo gos. un-ta. Biologiya*. 2012; 3(19): 178–185 (in Russian).

10. Dorovskikh G.N., Mazur V.V. Accumulation of metals in fish and its parasites. In: Problems of study and protection of wildlife in the North: Proceedings of the II all-Russian conference with the international participation (Syktyvkar, Komi Republic, Russia, April 8–12, 2013). Syktyvkar, 2013; 70–73 (in Russian).

11. Leonova G.A., Andrulaytis L.D. Mercury in the ecosystem of the Bratsk water reservoir. *Ekologiya promyshlennogo proizvodstva*. 2006; 1: 12–17 (in Russian).

12. Popov P.A., Androsova N.V. Indication of the ecological state of water bodies of Siberia from the content of heavy metals in fishes. *Geografiya i prirodnye resursy*. 2008; 3: 36–41 (in Russian).

13. Popov P.A., Androsova N.V. The content of heavy metals in muscle tissue of fish from ponds in the basin of the Ob river. *Vestnik Tomskogo gos. un-ta. Biologiya*. 2014; 4 (28): 108–122 (in Russian).

14. Komov V.T., Pronin N.M., Mendsaikhan B. Mercury content in muscles of fish of the Selenga River and lakes of its basin (Russia). *Inland Water Biology*. 2014; 7 (2): 178–184.

15. Polyakov V.Yu., Revutskaya I.L. Heavy metals in river fish of some superficial water currents of Priamurye. *Global'nyy nauchnyy potentsial*. 2015; 1 (46): 93–95 (in Russian).

16. Pravdin I.F. Manual of fish study (mainly freshwater). Moscow: Pishchevaya promyshlennost' Publ.; 1966 (in Russian).

17. Laperdina T.G. Mercury determination in natural waters. Novosibirsk: Nauka; 2000 (in Russian).

18. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Analysis of three independent groups using non-parametric Kruskal-Wallis test in Stata software. *Ekologiya cheloveka*. 2014; 6: 55–58 (in Russian).

19. The resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation dated 14.11.2001 № 36 (edited on 06.07.2011) "About introduction in action of Sanitary regulations" (together with "SanPiN 2.3.2.1078-01.2.3. Food raw materials and food products. Hygienic safety requirements and nutritive value of food products. Sanitary-epidemiological rules and norms", approved. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation 06.11.2001) (Registered in Ministry of justice of Russia 22.03.2002 № 3326).

20. Komarova A.S. Diet of European grayling (*Thymallus*

thymallus (L.)) in the rivers of the Vologda region. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*. 2017; 2: 159–167 (in Russian).

21. Gremyachikh V.A., Komov V.T., Trankvilevskiy D.V., Shapovalov M.I., Motorin A.A. Levels of mercury in water and amphibiote insects from different waterbodies and watercourses of European Russia. In: Hydroentomology in Russia and adjacent countries: Materials of the Fifth All-Russia Symposium on Amphibiote and Aquatic Insect. Yaroslavl: Filigran, 2013; 46–51 (in Russian).

22. Ivanova E.S., Tuzova L.A., Komov V.T. Mercury content in the body of representatives of amphibious and terrestrial dipter (Diptera) of some areas of the Vologda region. In: Anthropogenic influence on aquatic organisms and ecosystems: proceedings of the VI all-Russian conference on aquatic ecotoxicology, dedicated to the 80th anniversary of the birth of doctor of biological sciences, professor B.A. Flerov, with the invitation of specialists from neighboring countries (Borok, September 14–17, 2017). Yaroslavl: Filigran, 2017; 36–39 (in Russian).

23. Lobus N.V., Komov V.T. Biogeochemistry of mercury in aquatic ecosystems of different climatic zones. Anthropogenic impact on aquatic organisms and ecosystems: proceedings of the V all-Russian conference on aquatic ecotoxicology. 28 October – 1 November 20Borok. Vol. Yaroslavl: Filigran, 2014; 19–23 (in Russian).

24. Moiseenko T.I., Gashkina N.A. Bioaccumulation of mercury in fish as indicator of water pollution. *Geochemistry International*. 2016; 54 (6): 485–493.

25. Kenšová R., Kružiková K., Svobodová Z. Mercury speciation and safety of fish from important fishing locations in the Czech Republic. *Czech J. Food Sci.*, 2012; 30: 276–284.

26. Fjeld E., Haugen T.O., Vøllestad L.A. Permanent impairment in the feeding behavior of grayling (*Thymallus thymallus*) exposed to methylmercury during embryogenesis. *The Science of the Total Environment*. 1998; 213 (1–3): 247–254.

27. Vøllestad L.A., Fjeld E., Haugen T., Oxnevad S.A. Developmental instability in grayling (*Thymallus thymallus*) exposed to methylmercury during embryogenesis. *Environmental Pollution*. 1998; 101 (3): 349–354.

A.S. Komarova, E.V. Ugryumova, N.Yu. Tropin, A.E. Shilova, A.A. Sokolova, M.Ya. Borisov

MERCURY CONTENT IN MUSCLE TISSUE OF EUROPEAN GRAYLING (*THYMALLUS THYMALLUS* (L.)) IN THE RIVERS OF THE VOLOGDA REGION

L.S. Berg State Research Institute of Lake and River Fishery (Vologda Department), 160012, Vologda, Russian Federation

The article presents information about the mercury content in the muscle tissue of the *European grayling* *Thymallus thymallus* (L.) in 11 rivers of the Vologda region (Tagazhma, Vozhega, Votcha, Kostyuga, Tikсна, Sheben'ga, Pyrnug, Zemtsovka, Yurmanga, Bol'shaya Rechka and Yontala) for the period of 2011–2015. The average content of toxicant ranged from 0,04 mg/kg in individuals of the river Sheben'ga up to 0,21 mg/kg in the rivers Yurmanga and Bol'shaya Rechka. Four fish noted an excess of the permissible level of sanitary and hygienic standards (SanPiN 2.3.2.1078-01. 2.3.2.) for non-predatory fish species (0,3 mg/kg). Young grayling contains an average of 0,06–0,10 mg/kg mercury in muscle tissue, individuals five to six years old contain 0,26 and 0,27 mg/kg, respectively. A comparison of the level of mercury concentration in the muscle tissue of *European grayling* with that of other fish species showed that the Hg content does not go beyond the revealed background values for water bodies of the Vologda region.

Keywords: *European grayling, mercury, toxicant, rivers, Vologda region.*

Материал поступил в редакцию 04.06.2018 г.

 ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ**ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЗАСЕДАНИИ СЕКЦИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА КОМИТЕТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ОБОРОНЕ**

13 апреля 2018 г. в Москве на базе Управления ДОСААФ России (Волоколамское шоссе, 88) состоялось заседание секции медико-биологических проблем обороны государства Экспертного совета Комитета Государственной Думы РФ по обороне на тему «Современные химические угрозы населению Российской Федерации, проблемы химической и биологической безопасности, проблемы отечественной токсикологии, нормативное правовое регулирование».

В заседании приняли участие 57 специалистов, представляющих Государственную Думу РФ, учреждения Министерства обороны РФ, Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации стихийных бедствий (МЧС России), Министерства образования и науки РФ, Министерства здравоохранения РФ, Федеральной службы в области защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), Федерального медико-биологического агентства, Российской академии наук, отечественную промышленность и бизнес. Среди участников заседания были зарегистрированы 1 академик РАН, 1 член-корреспондент РАН, 1 лауреат Государственной премии СССР, 2 заслуженных деятеля науки РФ, 3 заслуженных врача РФ, 9 докторов и 17 кандидатов наук. Мероприятие освещали представители федеральной и столичной прессы: Информационные агентства ТАСС, РИА НОВОСТИ и ИНТЕРФАКС, телеканал «Звезда», газеты «Красная звезда», «Московский комсомолец», «Военно-промышленный курьер», «Московская правда», «Вести ДОСААФ» и «Военные знания».

На заседании было заслушано 7 программных докладов. Открыл и вел заседание председатель секции медико-биологических проблем обороны государства Экспертного совета Комитета Госу-

дарственной Думы РФ по обороне Заслуженный врач РФ к.м.н. В. К. Курочка. Первым прозвучал доклад директора по биомедицине и фармацевтике Московского физико-технического института д.б.н. проф. В. Б. Назарова «Современные химические угрозы населению РФ и проблемы в обеспечении химической безопасности». Научный руководитель Научно-исследовательского института гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России д.м.н. проф. В. Р. Рембовский рассказал о новых медицинских технологиях обеспечения химической безопасности работающих на предприятиях с опасными условиями труда и населения. Продолжил заседание доклад «Проблемы и перспективы разработки отечественных антидотов», который сделал ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России д.м.н. проф. Ю. Ю. Ивницкий. Проблемы и перспективы подготовки медицинских специалистов по вопросам токсикологии и обеспечения химической безопасности осветил д.м.н. проф. А. Н. Гребенюк (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова). Заместитель директора по научной работе Научно-практического центра «Фармзащита» ФМБА России д.м.н. проф. В. Д. Гладких выступил с докладом «Нормативно-правовые и научно-производственные аспекты состояния и перспектив развития системы антидотной терапии в РФ». Руководитель научного отдела Научно-практического токсикологического центра ФМБА России, главный внештатный специалист-токсиколог Минздрава России к.м.н. доцент Ю.Н. Остапенко дал подробный анализ современной токсикологической ситуации и актуальных проблем клинической токсикологии в РФ. Завершил заседание доклад к.х.н. Д. А. Гудкова (Федеральный научно-кли-

нический центр физико-химической медицины ФМБА России), в котором было представлено средство индивидуальной защиты и профилактики острых и длительных токсических отравлений организма человека соединениями фосфорорганической природы. Доклады вызвали неподдельный интерес участников заседания, сопровождались многочисленными вопросами и комментариями. После окончания заседания прошла общая дискуссия по проблемам обеспечения химической безопасности в РФ, обозначенным в пленарных докладах.

Заслушав и обсудив доклады, представленные на заседании, его участники отмечают, что обеспечение химической безопасности личности, общества и государства является приоритетной государственной задачей. Однако принимаемые в настоящее время меры далеко не достаточны для того, чтобы защитить территории субъектов РФ от возрастающей потенциальной опасности в случае ситуаций, которые могут привести к попаданию токсичных материалов в среду обитания. Это связано с большим числом химически опасных объектов, наличием накопителей токсичных производственных отходов предприятий по переработке (утилизации) опасных химических материалов, функционированием предприятий химической промышленности, сохранением в ряде стран мира химического оружия и его применением в ходе военных конфликтов, активизацией террористической активности, в том числе возрастающей угрозой химического терроризма. Кроме того, острые отравления уже в течение долгого времени остаются одной из основных причин заболеваемости (за период 2009–2016 гг. в медицинские учреждения ежегодно госпитализируются от 180 до 210 тыс. отравленных) и остаются на лидирующих местах в структуре смертности населения Российской Федерации (так, только в 2016 г. от острых отравлений в РФ погибло 41 230 человек, что более чем в два раза превышает число погибших в дорожно-транспортных происшествиях; в период с 2000 по 2006 гг. от острых отравлений ежегодно умирало 85–95 тыс. человек).

Вместе с тем, положение специалистов и организаций, осуществляющих мероприятия по обеспечению химической безопасности, остается неудовлетворительным. Финансирование научных и прикладных исследований находится на крайне низком уровне, материальная база научных учреждений устарела, в результате чего качество научных разработок часто не соответствует мировым стандартам, а количество квалифицированных специалистов-токсикологов неуклонно снижается. В сложившейся ситуации остро стоит вопрос о необходимости сохранения существующих научно-исследовательских, лечебно-про-

филактических и образовательных учреждений, деятельность которых направлена на решение проблем токсикологии и химической безопасности, их финансовой, кадровой и материальной поддержке.

Особую тревогу вызывает то, что во многих субъектах РФ отсутствуют центры лечения острых отравлений, а порой и специалисты, имеющие подготовку по токсикологии. Большие проблемы создал перевод оплаты токсикологической койки за счет фонда обязательного медицинского страхования и, как результат, крайне неудовлетворительное финансирование токсикологических центров (отделений). В результате за последние годы ликвидированы токсикологические отделения в гг. Кургане, Благовещенске, Тамбове, Екатеринбурге, значительному сокращению подвергся Новосибирский токсикологический центр. Общее количество токсикологических коек в РФ сократилось с 1138 в 2013 г. до 872 в 2016 г., при том, что на эти койки было госпитализировано пациентов с отравлениями 68670 и 72649 соответственно.

Одним из наиболее острых среди проблемных вопросов остается отсутствие антидотов в медицинских организациях (учреждениях) и в резервах. По данным отчетов токсикологических центров наличие антидотов в среднем составляет 45,9% от рекомендованного приказом Министерства здравоохранения РФ от 08.01.2002 года № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации» списка, а такие антидоты цианидов как нитриты и метиленовый синий полностью отсутствуют. Помимо отсутствия централизованного финансирования закупки этой группы лекарственных препаратов существуют проблемы их списания по окончании срока годности, что делает эту группу крайне нежелательной, проблемной для главных врачей медицинских организаций. Большие проблемы существуют и по нормативно-правовым основам применения антидотов. В частности, существующее законодательство практически не регулирует вопросы оказания медицинской помощи при острых отравлениях военнослужащих медицинскими подразделениями войскового звена, а применение антидотов для оказания первой помощи не регламентировано.

Кроме того, существующая нормативно-правовая база значительно затрудняет проведение регистрации новых антидотов, препятствует формированию резервов и аптек достаточного и необходимого состава. Приказом Минздрава России от 05.06.2017 года № 298 необоснованно сокращена номенклатура антидотов в составе резерва медицинских ресурсов на случай ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, ис-

ключены из перечня карбоксим, пеликсим, ферроцин, пентацин, унитиол, налоксон, нивалин. Все это усугубляется тем, что в настоящее время в стране практически отсутствует производство отечественных фармацевтических субстанций целого ряда антидотов, средств патогенетической и симптоматической терапии острых отравлений (цианидами, веществами психотомиметического и раздражающего действия, опиоидами и др.), на недостаточном уровне осуществляется государственная поддержка разработки готовых лекарственных форм медикаментов, обеспечивающих возможность их применения в порядке само- и взаимопомощи. Можно констатировать, что в РФ реальное состояние обеспеченности антидотами медицинских учреждений и формирования запасов на случай чрезвычайных ситуаций не отвечает реалиям времени в свете существующего уровня химической опасности.

Большой проблемой является отсутствие государственной системы информационного обеспечения химической безопасности, начиная с того, что не развивается сеть информационных токсикологических центров (отделений), роль которых особенно велика в предупреждении и ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций химической природы.

Особую озабоченность участников заседание вызвала прошедшая в последние годы практически полная ликвидация системы подготовки медицинских специалистов по вопросам токсикологии и обеспечения химической безопасности. В частности, со вступлением в действие Федеральных государственных образовательных стандартов третьего и последующих поколений вопросы токсикологии и химической безопасности были исключены из учебных программ высших и средних медицинских учебных заведений, а подготовка врачей по этим направлениям практически прекращена.

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости принятия экстренных мер по совершенствованию государственной политики в области медико-биологического обеспечения химической безопасности населения, предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической природы, лечения острых химических отравлений.

В связи с этим, Экспертный совет Комитета Государственной Думы РФ по обороне считает необходимым:

1. *Обратиться к Секретарю Совета Безопасности России Патрушеву Николаю Платоновичу с просьбой рассмотреть на Совете этот важнейший вопрос национальной безопасности страны и создать специальную рабочую комиссию по осуществлению межведомственной координации и налаживанию горизонтальных связей*

между Министерствами, ведомствами и организациями, участвующими в процессе научной разработки, испытаний, регистрации и производства отечественных средств специального назначения (антидотов и т.п.), формирования и поддержания их запасов в соответствии с установленными нормами. Одновременно рассмотреть вопрос о локализации производства фармацевтических субстанций и исходных полупродуктов для их синтеза на территории страны как важнейшую составную часть обеспечения независимости государства от импорта товаров, необходимых для обеспечения химической безопасности населения Российской Федерации. Поручить Правительству Российской Федерации оценить состояние отечественной инновационной работы в биомедицине, полноту и уровень поставленных перед отечественной наукой целей и задач и ее потенциальный вклад в решение стратегических задач, поставленных Президентом России на ближайшие шесть лет.

2. *Ходатайствовать перед Председателем Правительства Российской Федерации Медведевым Дмитрием Анатольевичем о целевой поддержке научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, необходимых для обеспечения химической безопасности РФ:*

- работ по созданию готовых лекарственных форм антидотов, средств патогенетической и симптоматической терапии, обеспечивающих возможность их применения в порядке само- и взаимопомощи;

- работ по созданию медикаментозных средств купирования критических состояний организма (отек легких, шок, судорожный синдром и т.п.) безотносительно вызвавшего эти состояния химического фактора;

- работ по созданию медицинских средств защиты от отравляющих веществ удушающего действия, ипритов, фосфорорганических отравляющих веществ, вызывающих быстрое старение холинэстеразы;

- работ по воссозданию в Российской Федерации производства фармацевтических субстанций антидотов, средств патогенетической и симптоматической терапии отравлений: аминостигмин, феназепам и др.

3. *Довести до Председателя Правительства РФ озабоченность ученых и специалистов, выступавших на заседаниях, тем, что накопившиеся проблемы в масштабе государства угрожают национальной безопасности населения страны и не могут быть решены без адекватного финансирования. Необходимо срочно поддержать перспективные проекты противохимической направленности, разрабатываемые в инициативном порядке отечественными НИИ и бизнесом, вплоть до принятия новых законодательных ак-*

тов и инициатив. В этом мы видим важнейший вклад в решение задач, поставленных Президентом России на ближайшие 6 лет.

4. Обратиться к *Председателю Государственной Думы Российской Федерации Володину Вячеславу Викторовичу* с просьбой ускорить принятие Федерального закона «О химической безопасности», в котором законодательно предусмотреть создание и ведение медико-санитарных паспортов химически опасных объектов. Обязать федеральные органы исполнительной власти завершить в 2018 году процедуру согласования проекта Федерального закона «О химической безопасности», подготовленного в соответствии с Основами государственной политики в области химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу, и внести его установленным порядком в Государственную Думу РФ. Одновременно разработать Перечень нормативно-правовых актов, необходимых для реализации Федерального закона «О химической безопасности».

5. Предложить *Министру здравоохранения РФ Скворцовой Веронике Игоревне*:

- совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти завершить в 2018 году процедуру согласования проекта Федерального закона «О химической безопасности» и внести его в установленном порядке в Правительство Российской Федерации с перечнем нормативно-правовых актов, необходимых для его реализации;

- пересмотреть финансирование токсикологических коек в сторону увеличения, доведя его уровень до фактической стоимости, обеспечивающей нормальную работу с данной категорией больных;

- создать сеть информационных токсикологических центров (отделений), как важную составляющую комплексной системы экстренного реагирования на чрезвычайные ситуации, связанные с воздействием химических веществ;

- решить вопрос централизованной закупки средств антидотной терапии для медицинских организаций, ориентированных на оказание медицинской помощи населению РФ при острых отравлениях;

- обеспечить процесс формирования резерва (неснижаемого запаса) средств антидотной терапии в медицинских организациях субъектов РФ, предназначенных для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической природы;

- создать в Территориальных центрах медицины катастроф специализированные мобильные токсикологические бригады, предназначенные для оказания экстренной помощи при химических авариях и террористических актах;

- ввести специальность «Токсикология» в список базовых специальностей Номенклатуры специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации;

- ввести учебную дисциплину «Токсикология» в Федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования и среднего профессионального образования по специальностям группы «Здравоохранение» в качестве обязательной учебной дисциплины.

6. Обратиться к *Министру обороны РФ Шойгу Сергею Кужугетовичу* с просьбой о подготовке предложений об изменениях и дополнениях в Федеральный Закон от 31.11.2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», определяющих правовую основу:

- оказания первой помощи в порядке само- и взаимопомощи раненым, больным и пораженным, пострадавшим от химических воздействий, из числа военнослужащих и лиц гражданского персонала с применением антидотов;

- оказания медицинской помощи военнослужащим и лицам гражданского персонала Вооруженных Сил в медицинских подразделениях войскового звена в военное время, при выполнении боевых, учебно-боевых, служебных задач и при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

7. Рекомендовать *Министру науки и высшего образования РФ Котюкову Михаилу Михайловичу*:

- увеличить количество учебного времени, отводимого на изучение проблем обеспечения химической безопасности при изучении учебной дисциплины «Основы безопасности жизнедеятельности» в высших учебных заведениях страны;

- усилить организационно-методическое руководство и контроль за учебно-методическими объединениями Министерства здравоохранения РФ по организации преподавания в высших и средних медицинских учебных заведениях учебной дисциплины «Токсикология»;

8. *Российской Академии Наук, научно-исследовательским организациям и предприятиям оборонно-промышленного комплекса*, приоритетными направлениями в работе по обеспечению химической безопасности считать:

- окончание разработки, регистрации и принятия на снабжение отечественных антидотов на основе имеющегося экспериментально-технологического обоснования (в частности, по антидотам цианидов, продуктов горения, веществ раздражающего действия, психодислептиков, суррогатов алкоголя и др.);

- обратить внимание на совершенствование технических средств применения имеющихся ан-

тидотов, включая разработку современных автоматических иньекторов.

9. *Руководителю Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) Поповой Анне Юрьевне* рекомендовать:

- повысить действенность государственного контроля в части регламентирования санитарно-гигиенических мероприятий на всех этапах жизненного цикла функционирования полигонов промышленных и бытовых отходов, химически-опасных производств и транспортных перевозок токсичных химикатов.

10. *Руководителю Федерального медико-биологического агентства Уйбе Владимиру Викторовичу:*

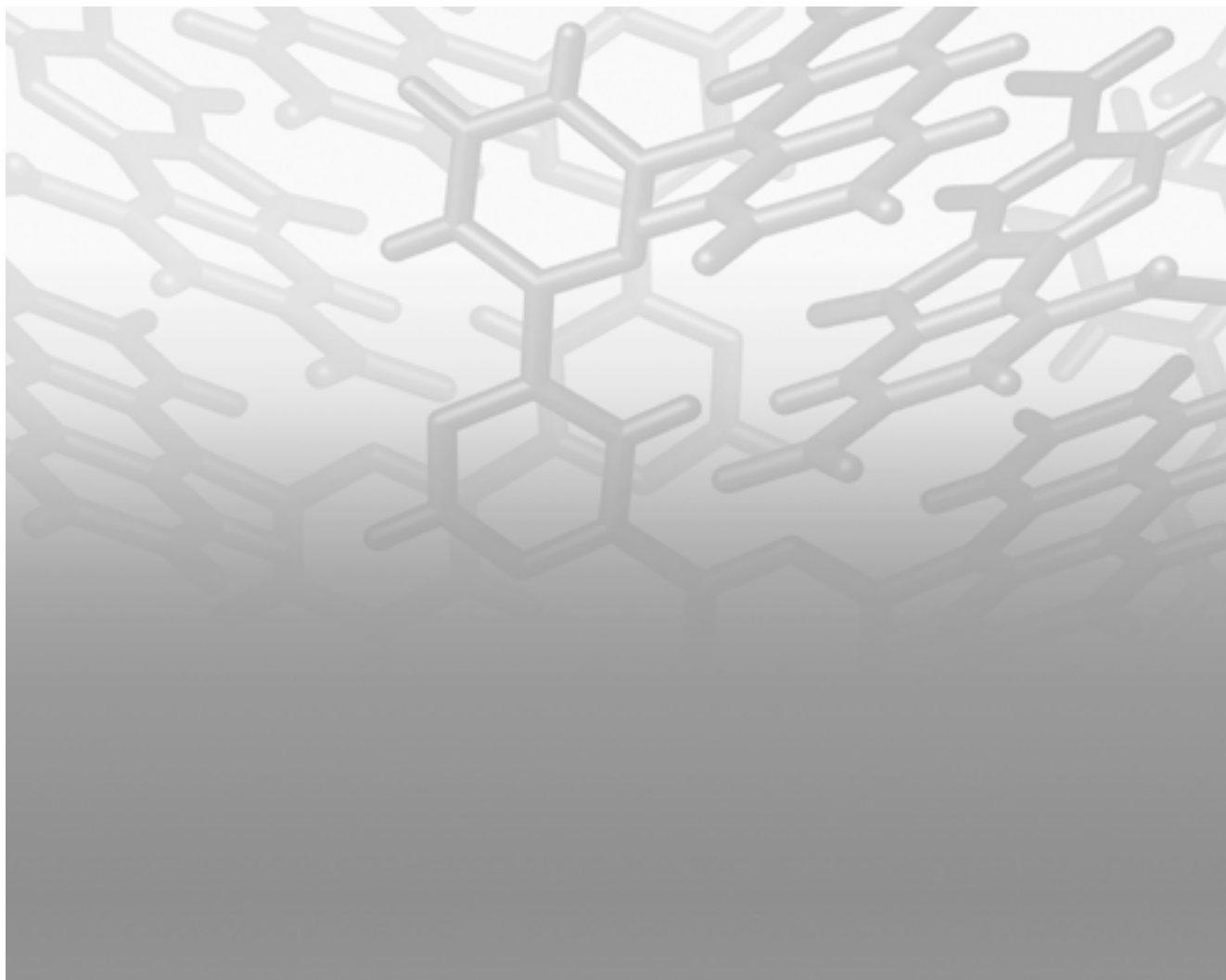
- при разработке системы мероприятий по обеспечению химической безопасности работающих на предприятиях с опасными условиями труда, максимально использовать опыт по организации безопасности работы с компонентами ракетных топлив, при уничтожении химического оружия, а также при реализации других специальных целевых программ;

- при проведении тактико-специальных учений по ликвидации медико-санитарных последствий аварий на химически опасных объектах с участием представителей заинтересованных министерств и ведомств, уделять особое внимание организации взаимодействия подразделений и отработке эффективных путей и способов эвакуации пострадавших.

Решение заседания утверждено *Председателем комитета Государственной Думы Российской Федерации по обороне Шамановым Владимиром Анатольевичем* и разослано во все заинтересованные федеральные органы законодательной и исполнительной власти.

Председатель секции медико-биологических проблем обороны государства Экспертного совета Комитета Государственной Думы РФ по обороне Заслуженный врач РФ к.м.н. В. К. Курочка

Заместитель председателя Всероссийской общественной организации токсикологов д.м.н. проф. А. Н. Гребенюк



НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.22 : 615.917

ТОКСИЧНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ

О.С. Калдыркаева¹, Е.В. Арзамасцев¹, Е.Я. Борисова²,
О.А. Терехова¹, Е.Ю. Афанасьева¹, Н.Ю. Борисова²,
Е.Л. Левицкая¹, Э.В. Кудрявцева¹, Т.В. Гайсинюк¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, 121552, г. Москва, Российская Федерация

²Российский технологический университет/МИРЭА, 119571, г. Москва, Российская Федерация

Функционально замещенные амины, содержащие аминную и амидную группу, обладают широким спектром биологического действия. Среди них выявлены вещества с разнообразной фармакологической активностью, и на их основе создан ряд лекарственных препаратов. В статье представлена токсикологическая характеристика, а также взаимосвязь между структурой и фармакологической активностью аминоксидов.

Ключевые слова: аминоксиды, антиаритмическая активность, токсичность.

Введение. Интерес к классу аминоксидов, органическим соединениям, содержащим аминную и амидную группу, обусловлен широким спектром их биологического действия. Среди них выявлены вещества с самыми разнообразными фармакологическими свойствами. Различные по своей структуре аминоксиды обладают холинолитическим [1], противовоспалительным [2], гипотензивным [3] и курареподобным эффектами [4]. Широко изучена местноанестезирующая активность аминоксидов [5].

На основе аминоксидов создан ряд лекарственных препаратов: новокаинамид, тримекаин, ксикаин, флекаинид, морфоциклин и многие другие. Особое место занимают соединения, проявляющие антиаритмическую активность, так как нарушения ритма сердца относятся к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям [6].

Материалы и методы исследования. Исследование токсичности новых оригинальных впервые синтезированных аминоксидов проводилось в лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

На исследование были представлены оригинальные впервые синтезированные функционально замещенные аминоксиды в виде гидрохлоридов с различными заместителями в аминной и ацильной группах, а также с переменной длиной гетероалифатической цепи между активными группами молекулы соединений общей формулы, представленной на рисунке 1:

Исследования проведены на 210 мышах линии BALB/c (самцы и самки, масса тела 18-20 г) при однократном внутрибрюшинном введении. Для этого на I этапе исследования токсичности методом

Калдыркаева Ольга Сергеевна (Kaldyrkaeva Olga Sergeevna), аспирант лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, genmoris@gmail.com

Арзамасцев Евгений Вениаминович (Arzamastsev Evgenij Veniaminovich), профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, arz4146931@ya.ru

Борисова Елена Яковлевна (Borisova Elena Yakovlevna), профессор, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «Российский технологический университет», г. Москва, helen-bor714485@yandex.ru

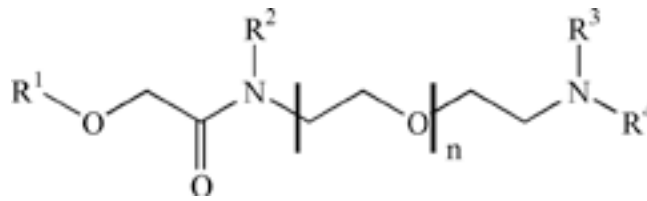
Терехова Ольга Александровна (Terekhova Olga Aleksandrovna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, arz4146931@ya.ru

Афанасьева Елена Юльевна (Afanasyeva Elena Yulevna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, embroilment@gmail.com

Борисова Надежда Юрьевна (Borisova Nadezhda Yurevna), кандидат химических наук, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «Российский технологический университет», г. Москва, Левицкая Елена Леонидовна (Levitskaya Elena Leonidovna), научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru

Кудрявцева Эльвира Валерьевна (Kudryavtseva Elvira Valeryevna), научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru

Гайсинюк Татьяна Владимировна (Gaysinyuk Tatyana Vladimirovna), лаборант-исследователь лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru



где: $n = 0$ (соединения I-VIII); 1 (соединения IX, X)
 $R^1 = C_6H_5$ (соединения I-V); 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (соединения VI-X)
 $R^2 = H$ (соединения IX, X); $H_2CH_2N(C_2H_5)_2$ (соединение I);

CH_2CH_2N (соединения II, VI); CH_2CH_2N (соединения III, VII);

CH_2CH_2N (соединения IV, VIII); $CH_2CH(OH)C_6H_5$ (соединение V)

$R^3 = R^4 = C_2H_5$ (соединения I-VIII); $NR^3R^4 = N$ (соединение IX);

$R^3 = CH_2C_6H_5$ (соединение X), $R^4 = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ (соединение X).

Рис. 1. Структурная формула соединений класса N - замещенных аминоксидов

Deichman, Le Blanc на малом количестве животных (5-7 мышей) определяли показатели ориентировочной ЛД₅₀ [7].

После определения ориентировочной ЛД₅₀ ставили развернутый опыт для установления точных значений средней смертельной дозы, стандартной ошибки и других параметров токсичности с использованием метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [8]. Использование 2-х этапного комбинированного метода позволяет быстро и надежно определить параметры токсичности [9].

Изучаемые вещества вводили в виде свежеприготовленных водных растворов. Наблюдение продолжалось в течение 10-14 дней, во время которого оценивали поведение мышей, их состояние, количество выживших/погибших животных в зависимости от введенной дозы. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась кратковременным возбуждением животных, учащением дыхания, которое сменялось заторможенностью, адинамией, клонико-тоническими судорогами и гибелью животных в течение 30-60 минут после введения вещества. Для некоторых доз веществ наблюдалась отсроченная гибель (2-3 сутки после введения) животных.

Исследуемые вещества проверяли на антиаритмическую активность на аконитиновой модели аритмии (наркотизированные уретаном (950 мг/кг) крысы Wistar (самцы и самки, масса тела 180-240 г), хлоридкальциевой ($CaCl_2$ в дозе 200-250 мг/кг) и хлоридбариевой ($BaCl_2$ в дозе 25 мг/кг) моделях. Данные модели аритмий моделируют тяжелые, в большинстве случаев несовместимые с жизнью нарушения ритма сердечной деятельности у человека, и широко применяются при скрининге новых соединений с предполагаемой антиаритмической активностью.

Оценку антиаритмического действия соединений проводилась по величине среднеэффек-

тивной дозы (ЭД₅₀), а также антиаритмическому индексу (ЛД₁₀/ЭД₅₀). В качестве препаратов сравнения использовали широко применяемые в медицинской практике антиаритмические средства – амиодарон (Кордарон «Санofi-Авентис Франс»), пропранолол (Анаприлин «Татхимфармпрепараты»), верапамил (Алкалоид респ. Македония).

Результаты и обсуждение. Как показали проведенные исследования, большинство изучаемых веществ оказались малотоксичными при однократном внутривенном введении мышам линии BALB/c, при этом наименее токсичным оказались соединения II и III. Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных позволил проследить влияние различных фрагментов структуры аминоксидов на их токсичность. Природа амидной группы является важным фактором биологического действия аминоксидов. Аминоксиды феноксиуксусной кислоты (I - V) менее токсичны, чем аминоксиды 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (VI - X).

Определяющее влияние на токсичность аминоксидов оказывает длина углеродной цепи (n) и введение атома кислорода в углеродную цепь. Наличие кислорода в метиленовой цепи снижает токсичность.

Токсическое действие аминоксидов значительно зависит от характера заместителей аминоксидной группы и увеличивается в ряду NC_4H_8 (пирролидино) < NC_5H_{10} (пиперидино) < $N(C_2H_5)_2$ (диэтиламино) < NC_4H_8O (морфолино).

Эксперименты по первичной оценке антиаритмической активности выполнены на аконитиновой модели аритмии. Аконитина гидробромид в дозах 40-50 мкг/кг вводили в бедренную вену крысы в течение 20 сек, что вызывало аритмию и гибель контрольных животных в 80-100% случаев. В опытной группе исследуемые соединения в дозах

Таблица 1

Показатели токсичности исследуемых соединений класса N-замещенных аминокамбифенов

Шифр соединения	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ ±m	ЛД ₈₄
I	210	247	279±3,43	302
II	272	300	390±15	540
III	269	279	310±6,56	342
IV	170	192	260±8,93	335
V	125	141	210±13,9	275
VI	80	86,5	126±2,56	148
VII	60	70	96±13,8	129
VIII	140	152	190±5,5	240
IX	220	230	270±4,93	309
X	50	78	93±11,4	129

Таблица 2

Показатели токсичности и эффективности антиаритмического действия N-замещенных аминокамбифенов и препаратов сравнения на различных моделях аритмий при внутривенном введении

№ соединений	ЛД ₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении, мг/кг	Модели аритмий					
		Аконитина гидробромид, 50 мкг/кг		Хлористый кальций, 250 мкг/кг		Хлористый барий, 25 мкг/кг	
		ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
I	279	14	20	10	27,9	13	21,5
II	390	21	18	19	20,5	21,4	18,2
III	310	0,6	516	0,8	386	0,25	1240
IV	260	7,5	34	5,2	50	5	52
V	210	1,8	116	3,5	60	4	52,5
VI	126	3	42	5,3	23,7	4,5	28
VII	96	0,64	150	0,25	384	0,3	320
VIII	190	8,3	23	5,8	41,4	7	34,2
IX	270	6	45	7	38,7	10	27
X	93	4	23	5	18,6	4,5	20,6
Амиодарон	430	6,5	66	4,2	102,4	5	86
Верапамил	97	-	-	1,9	51	1,6	28
Пропранолол	85	3	28	-	-	4,5	19

1/10-1/100 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения в эффективных антиаритмических дозах вводили за 2-3 минуты до введения аконитина. Регистрация электрокардиограммы проводилась во втором стандартном отведении каждые 2-3 минуты.

Введение исследуемых соединений в диапазоне испытанных доз 1/100-1/10 от ЛД₅₀ (для мышей при внутривенном введении) приводило к 30-100% выживаемости животных на модели аконитиновой аритмии. Ряд исследуемых соединений в дозах до 4 мг/кг (соединения III, VII) в 50-100% случаев снимает аритмии, вызванные введением аконитина гидробромида. Наименьшими средними эффективными дозами (ЭД₅₀) характеризуются соединения III, VII, V (табл. 2).

Выраженные антиаритмические свойства исследуемых соединений, выявленные на модели аконитиновой аритмии, были подтверждены также и на моделях хлоридбариевой и хлоридкальциевой аритмии.

Выводы.

Полученные данные позволили сформулировать некоторые закономерности зависимости токсичности N-замещенных аминоксидов от их химического строения:

- Большинство впервые полученных соединений относится к малотоксичным веществам. Показатели средних смертельных доз (ЛД₅₀) для мышей линии BALB/c при внутривенном способе введения составляют 93-310 мг/кг;

- Характер заместителей у аминного атома азота (токсичность уменьшается в ряду пиперидино > диэтиламино > морфолино);

- Отсутствие аминной или амидной функции у исследованных веществ приводит к потере биологической активности;

- Некоторые соединения обладают активностью на моделях аконитиновой аритмии, подтвержденной также на других моделях нарушения ритма сердца.

Полученные в экспериментах данные свидетельствуют о выраженных фармакологических свойствах N-замещенных аминоксидов, некоторые из которых не уступают и в ряде случаев превосходят препараты сравнения, применяющиеся в медицинской практике в качестве лекарственных средств для лечения нарушений сердечного ритма. Некоторые из наиболее активных изучаемых соединений могут быть перспективны для разработки на их основе антиаритмических средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dahlbom R., Karlen B., Lindquist A. et al. // Acta Pharm. Succia. 1967. V. 22. P. 1057
2. Пат. Италия №02396251 Производные альфа-аминоксидов, применяемые в качестве противовоспалительных агентов, 10.08.2010 Сальвати Патриция (ИТ) [Электронный ресурс] // URL: patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ru29560141&redirectedId=true

3. Пат. 1558926 Франция // С.А. 1970. V/ 72, 54893v.
4. Харкевич Д.А., Арендарук А.П., Сколдиков А.П. // Хим.-фарм. журн. 1968, №3, с. 7
5. Schoenberger H., Bindl L., Petter A. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 798
6. Г.А. Толстиков, Е.Я. Борисова, М.И. Черкашин, В.М. Комаров, Е.В. Арзамасцев, Успехи химии, 60, 852 (1991)

7. Deichman W.B., Le Blanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J. Indust. Hyg. Toxicol., 1943, 25, 9, 415-417.
8. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., «Медицина», 1963
9. Arzamastsev E.V. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. Lab. Zhyvotnye, 1991, Vol. 1, N 2, 60-64.

REFERENCES:

1. Dahlbom R., Karlen B., Lindquist A. et al. // Acta Pharm. Succia. 1967. V. 22. P. 1057
2. SALVATI Patricia et al. α -AMINOAMIDE DERIVATIVES APPLICABLE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. Patent IT, №02396251, 10.08.2010. Available at: patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ru29560141&redirectedId=true
3. Patent FR, №1558926 // С.А. 1970. V/ 72, 54893v.
4. Kharkevich D.A., Arendaruk A.P., Skoldikov A.P. //

Pharmaceutical Chemistry Journal. 1968, No. 3, p. 7 (in Russian)
5. Schoenberger H., Bindl L., Petter A. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 798
6. Tolstikov G.A., Borisova E. Ya., Cherkashin M.I., Komarov V.M., Arzamastsev E.V., "Synthesis and reactivity of N-substituted aminoamides, antiarrhythmic and local anaesthetic activity", RUSS CHEM REV, 1991, 60 (4), 420-434 (in Russian)

7. Deichman W.B., Le Blanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J. Indust. Hyg. Toxicol., 1943, 25, 9, 415-417.
8. Belenky M.L. Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad, "Medicine", 1963 (in Russian)
9. Arzamastsev E.V. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. Lab. Zhyvotnye, 1991, Vol. 1, N 2, 60-64.

O.S. Kaldyrkaeva¹, E.V. Arzamastsev¹, E.Ya. Borisova², O.A. Terekhova¹, E.Yu. Afanasieva¹,
N.Yu. Borisova², E.L. Levitskaya¹, E.V. Kudryavtseva¹, T.V. Gaysinyuk¹

TOXICOLOGICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEW N-SUBSTITUTED AMINOAMIDES

¹Russian Cardiology Research Center, RF Ministry of Healthcare, 121552, Moscow, Russian Federation

²Russian Technological University / MIREA, 119571, Moscow, Russian Federation

Functionally substituted amines containing amido and amino groups have a wide range of biological effects. Among them substances with various pharmacological activities were identified, and based on them a number of drugs were development. The paper presents toxicological characteristics of new substances and the relationship between the structure and pharmacological activity of aminoamides.

Keywords: aminoamides, antiarrhythmic activity, toxicity.

Переработанный материал поступил в редакцию 23.07.2018 г.

УДК 613.155 : 615.9

ОБОСНОВАНИЕ ПДК МИКРООРГАНИЗМА *BEAUVERIA BASSIANA* ШТАММ ОРВ-43 В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Н.И. Шеина¹, Е.В. Буданова²,
Л.И. Мясина¹, Л.П. Сазонова¹,
В.В. Колесникова¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва,
Российская Федерация

²ФГБОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России, 119991, г. Москва,
Российская Федерация

Штамм *Beauveria bassiana* ОРВ-43 не обладает сенсibiliзирующими свойствами, не оказывает влияния на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы, на микрофлору кишечника. ПДК штамма в воздухе рабочей зоны рекомендована на уровне 5×10^4 мг/м³, в атмосферном воздухе населенных мест – 5×10^3 мг/м³.

Ключевые слова: *Beauveria bassiana* штамм ОРВ-43, сенсibiliзация, ПДК.

Введение. Штамм *Beauveria bassiana* ОРВ-43 является патогенным для широкого спектра насекомых-вредителей, патогенез характеризуется попаданием жизнеспособных конидий и/или бластоспор штамма на поверхность тела насекомого с последующим прорастанием мицелия во внутренние ткани насекомого, сопровождаемым гибелью последнего. Штамм не обладает патогенностью в отношении полезных и нейтральных человеку членистоногих в агроценозах.

При попадании на покровы насекомых конидии и бластоспоры прорастают сквозь них, образуя мицелий, и постепенно проникают в гемолимфу, где гриб начинает активно размножаться, распространяясь по всему телу насекомого. При этом гриб потребляет растворенные в гемолимфе питательные вещества и продуцирует токсины, в частности, боверин. В результате насекомое гибнет от истощения и интоксикации. Развивающийся мицелий выходит через покровы насекомого на поверхность, на нем образуются споры, которые при попадании на поверхность следующей генерации насекомых заражают их, и цикл повторяется.

Штамм является активным началом препарата

Биослип БВ, Ж. Инсектицид «Биослип БВ, Ж» состоит из жизнеспособных бластоспор, конидий, остатков мицелия штамма *Beauveria bassiana* ОРВ-43 и культуральной жидкости, представляющей собой водный раствор остатков питательной среды и продуктов жизнедеятельности культуры штамма. Содержание жизнеспособных конидий *Beauveria bassiana* ОРВ-43 в биологическом инсектициде составляет не менее 10^8 КОЕ/мл

Систематическое положение штамма

Царство *Fungi*

Отдел *Coelomycetes* (митоспоровые грибы)

Класс *Hyphomycetes*

Род *Beauveria*

Вид *bassiana*

Штамм ОРВ-43

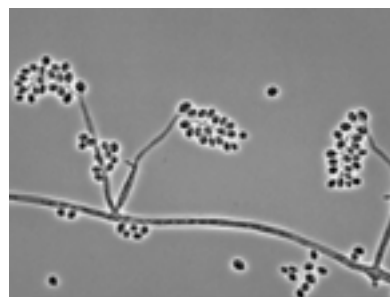


Рис. Внешний вид *Beauveria bassiana* sp.

Шеина Наталья Ивановна (Sheina Natal'ja Ivanovna), доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры гигиены ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, ni_sheina@mail.ru

Буданова Елена Вячеславовна (Budanova Elena Vjacheslavovna), кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, e.v.budanova@mail.ru

Мясина Любовь Ивановна (Mjalina Ljubov' Ivanovna), кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, rsmu.ru

Сазонова Любовь Павловна (Sazonova Ljubov' Pavlovna), кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, rsmu.ru

Колесникова Валентина Васильевна (Kolesnikova Valentina Vasil'evna), кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, rsmu.ru

Гриб образует практически одинаковые колонии на среде Сабура и картофельно-декстрозном агаре, достигающие 25-30 мм в диаметре на 10 суток роста при 23°C. Колонии войлочные, плотно прилегающие к поверхности среды, белого цвета, обладают слабым невятым запахом. С возрастом поверхность колоний становится мучнистой. Обратная сторона колонии имеет желтоватую окраску, растворимый пигмент отсутствует.

При микроскопировании обнаруживаются вегетативные гифы септированные, разветвленные, бесцветные, с гладкими стенками шириной 1-2 мкм. Конидиеносцы образуются латерально на воздушных гифах.

Конидиогенные клетки расположены одиночно, парами или пучками с расширенным основанием и тонкой вытянутой вершиной с зигзагообразным недетерминированным рахисом (окончанием), несущим одиночные шаровидные гладкие бесцветные конидии шириной 2-3 мкм. В массе конидии белого цвета, агрегированы в сферические кластеры среди воздушного мицелия.

Штамм *Beauveria bassiana* ОРВ-43 по критериям вирулентности, токсичности, токсигенности и диссеминации относится к непатогенным микроорганизмам для теплокровных животных. Он не является фитопатогенным, а также не входит в состав 4-х групп патогенности в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами» в редакции Дополнений и изменений № 2, утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.06.2011 № 86.

Материалы и методы исследования. В соответствии с «Методическими указаниями по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды», №5789/1-91 было изучено влияние микроорганизма *Beauveria bassiana* ОРВ-43 на интегральные показатели состояния организма экспериментальных животных (масса тела и массовые коэффициенты внутренних органов), на состав микрофлоры кишечника крыс, его sensibilizующие (реакции ГЗТ и ГНТ) и иммунотоксические (антигенность, Т- и В-лимфоциты в крови) свойства и возможность диссеминации во внутренние органы с целью установления лимитирующего критерия вредного действия и обоснования ПДК штамма в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест.

Результаты и обсуждение. Обследование экспериментальных животных показало, что воздействие микроорганизма в изучаемых концен-

трациях (5×10^4 и 5×10^5 кл/м³) в течение 1 месяца не приводило к изменению интегральных показателей организма, которое оценивалось по динамике массы тела в процессе эксперимента и восстановительного периода, а также по величине коэффициентов массы внутренних органов (сердце, легкие, печень, почки).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии общего токсического действия штамма на организм экспериментальных животных при субхронической экспозиции в изученных концентрациях.

В результате проведенных исследований по изучению иммунотоксических свойств микроорганизма установлено, что воздействие штамма в 2-х концентрациях не приводило к изменению коэффициентов массы иммунокомпетентных органов: тимуса и селезенки, а также количества форменных элементов в лейкограмме периферической крови экспериментальных животных.

В экспериментах на мышах не обнаружено формирования реакции гиперчувствительности замедленного типа, обусловленной клетками-эффекторами ГЗТ.

Результаты реакции прямой дегрануляции тучных клеток также не могут быть расценены как положительные, т.к. не выявлено увеличения процента дегранулированных клеток при воздействии обеих концентраций микроорганизма. Поскольку дегрануляция тучных клеток обусловлена антителами-реагинами, то можно сделать заключение об отсутствии у штамма *Beauveria bassiana* ОРВ-43 sensibilizующей активности, способной формировать гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ).

Не установлено изменений количественных показателей основных (Т- и В-лимфоцитов) лимфоцитов периферической крови, соотношения Т/В, а также вариабельности числа Т- и В-лимфоцитов у подопытных животных по сравнению с контрольной группой.

Изучаемый микроорганизм в представленных условиях эксперимента не проявлял антигенной активности: не приводит к образованию специфических антимикробных антител – агглютининов.

Иммунотоксическая активность *Beauveria bassiana* ОРВ-43, оцениваемая по титру гемоглиотининов при иммунизации животных эритроцитами барана, независимо от используемой концентрации была аналогичной таковой в контрольной группе животных, как по средним значениям, так и по их индивидуальной вариабельности. Известно, что ответ на эритроциты барана – тимусзависимый антиген, который обусловлен кооперативным взаимодействием макрофагов – Т- и В-лимфоцитов.

Полученные данные свидетельствуют об от-

сутствии как иммунотоксического на основные иммунокомпетентные клетки, так и иммуностимулирующего или иммуносупрессивного действия изучаемого микроорганизма на иммунный ответ.

Бактериологические исследования микрофлоры кишечника показали, что на фоне субхронического воздействия *Beauveria bassiana* OPB-43 в обеих концентрациях не наблюдались значимые изменения микроценоза кишечника у подопытных животных.

Штамм не оказывал ощутимого влияния на показатели анаэробной составляющей (бифидобактерии и лактобациллы) микробиоценоза кишечника. Не происходило также существенного изменения количественного и качественного состава условно-патогенной микрофлоры (лакто-негативные энтеробактерии, стафилококки, энтерококки и грибы рода *Candida*). Коэффициент массы слепой кишки не различался у крыс контрольной и подопытных групп.

В восстановительном периоде (2 недели) микрофлора кишечника крыс, подвергшихся воздействию *Beauveria bassiana* OPB-43 в концентрациях 5×10^5 и 5×10^4 кл/м³, по качественным и количественным показателям практически не отличалась от таковых контрольных животных.

Штамм при субхроническом воздействии (1 месяц) в концентрациях 5×10^4 и 5×10^5 кл/м³ не обладал способностью к диссеминации в кровь и внутренние органы (легкие, печень, почки, селезенка) экспериментальных животных ни через 1 месяц введения микроорганизма, ни через 2 недели восстановительного периода.

На основании полученных данных установлено, что пороговая концентрация субхронического воздействия штамма *Beauveria bassiana* OPB-43 не была достигнута.

Заключение. Действующими методическими документами (МУК №5789/1-91) максимальная величина ПДК для производственных штаммов в воздухе рабочей зоны ограничивается 5×10^4 кл/м³, а в атмосферном воздухе – 5×10^3 кл/м³. Согласно этому положению рекомендованы для утверждения в МЗ РФ величины гигиенического норматива: для штамма *Beauveria bassiana* OPB-43 в воздухе рабочей зоны ПДК_{р.з.} на уровне 5×10^4 кл/м³ и в атмосферном воздухе населенных мест ПДК_{а.в.} на уровне 5×10^3 кл/м³.

Разработаны методы микробиологического контроля штамма *Beauveria bassiana* OPB-43 в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе по культурально-морфологическим признакам штамма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Критерии оценки патогенных свойств штаммов-продуцентов, предлагаемых для использования в промышленности микробиологического синтеза. МР, РГМУ, М., 1992. – 22 с.
2. Методические указания по экспериментальному

обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды. N5789/1-М., 1991. – 22 с.

3. Шеина Н.И., Скрябина Э.Г., Пивоваров Ю.П.

и др. Проблема биобезопасности промышленных микроорганизмов в России: настоящее и будущее. // Токсикологический вестник. – 2016. – №4. – С.2-10

REFERENCES:

1. Criteria of assessment the pathogenic properties of producer strains proposed for use in industrial microbiological synthesis. Methodical. recommendations, Medical University, M., 1992. – 22 p. (in Russian)
2. Guidelines on experimental justification of the limit

permitted concentration of producing microorganisms and their containing strains products in industrial and environmental objects. N5789/1-91. – M., 1991. – 22 p. (in Russian)

2. Sheina N.I., Scryabina E.G., Pivovarov Yu.P. and others.

The problem of biosafety of industrial microorganisms in Russia: the present and the future. // Toxicological bulletin. – 2016. – №4. – P.2-10 (in Russian)

N.I. Sheina¹, E.V. Budanova², L.I. Mjalina¹, L.P. Sazonova¹, V.V. Kolesnikova¹

JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATION OF MICROORGANISM *Beauveria bassiana* OPB-43 IN THE AIR OF WORKING AREA AND ATMOSPHERIC AIR OF POPULATED AREAS

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, RF Ministry of Health, 117997, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

Beauveria bassiana strain OPB-43 has no sensitizing properties, does not affect the cellular and humoral parts of the immune system, the intestinal microflora. The MPC of the strain in the air of working area is recommended at 5×10^4 mg/m³, in the atmospheric air of populated areas - 5×10^3 mg/m³.

Keywords: *Beauveria bassiana* strain OPB-43, sensitization, MPC.

Переработанный материал поступил в редакцию 09.07.2018 г.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ПИНИГИН МИГМАР АЛЕКСАНДРОВИЧ

(к 90-летию со дня рождения и 65-летию научной деятельности)

28 августа исполняется 90 лет со дня рождения профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАЕН Пинигина Мигмара Александровича – авторитетного ученого и ведущего специалиста в области токсикологии и санитарной охраны атмосферного воздуха.

Мигмар Александрович Пинигин в 1953 г. окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, в 1956 г. – аспирантуру при кафедре общей и коммунальной гигиены того же Института. С 1956 по 1959 гг. был научным сотрудником Московского НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, с 1959 по 1963 гг. – ассистентом и доцентом кафедры гигиены 2-го Московского мединститута. С 1964 г. являлся организатором и заведующим кафедрой гигиены и организации здравоохранения Университета дружбы народов. С 1970 г. по 2017 г. возглавлял лабораторию гигиены атмосферного воздуха ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава РФ (ныне – ФГБУ «ЦСП» Минздрава РФ). С 1976 по 1980 гг. был одновременно заместителем директора этого Института по научной работе. В настоящее время работает ведущим научным сотрудником той же лаборатории.

Основные направления научной деятельности М.А.Пинигина: разработка научных основ методологии гигиенического нормирования веществ, загрязняющих атмосферный воздух, установление основных закономерностей распределения в воздухе концентраций загрязняющих веществ при разной степени их усреднения по времени; разработка методов и систем контроля и оценки загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятий различных отраслей промышленности и автотранспорта; гигиеническая оценка предприятий различных отраслей промышленности как источников загрязнения атмосферного воздуха и изучение влияния этого загрязнения на состояние здоровья населения с обоснованием оздоровительных мероприятий.



В научных трудах профессора М.А. Пинигина представлено новое направление – токсикология атмосферных загрязнений. Он впервые показал, что зависимость «концентрация – время» выражается в виде степенной функции не только по острым эффектам, но и функциональным изменениям в условиях хронического эксперимента с животными. Указанное выражение зависимости «концентрация – время» было подтверждено в даль-

нейшем и в эпидемиологических исследованиях, в частности, на примере влияния зерновой пыли на заболеваемость детского населения. На основе изучения зависимостей «концентрация – время» и «концентрация – эффект» М.А. Пинигин разработал новую систему функционально связанных токсикометрических параметров, классификацию опасности атмосферных загрязнений и ускоренные методы обоснования гигиенических нормативов.

При личном участии М.А. Пинигина и под его руководством разработаны гигиенические нормативы (ПДК и ОБУВ) в атмосферном воздухе населенных мест для более 500 веществ.

М.А. Пинигиным опубликовано более 370 научных работ. Он является автором нормативных документов, методических указаний, рекомендаций ВОЗ, учебников и учебных пособий в СССР, РФ, а также ряда зарубежных стран.

За 65 лет научно-педагогической деятельности М.А. Пинигин создал научную школу по токсикологии атмосферных загрязнений и санитарной охране атмосферного воздуха, под его руководством защищено 50 кандидатских и докторских диссертаций, 10 его учеников работают директорами, заведующими кафедрами и руководителями научных лабораторий различных институтов.

М.А. Пинигин является председателем секции «Гигиена атмосферного воздуха» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены окружающей среды», членом редколлегии журналов «Гигиена и санитария», «Токсикологический вестник», членом

группы экспертов комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Роспотребнадзора.

Имеет награды: «Отличник здравоохранения», «Ветеран труда», «Ветеран Москвы», «За доблестный труд», «Заслуженный деятель науки РФ», лауреат «Премии им. В.А. Рязанова», две Золотые, Серебряная и Бронзовая медали ВДНХ СССР; Почетная медаль Международной академии наук о природе и обществе «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» (2004), Почетная медаль РАЕН «За вклад в развитие медицины и здравоохранения» (2005); почетные грамоты Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции и Президиума Российской академии медицинских наук.

Сердечно поздравляем Мигмара Александровича Пинигина с юбилеем, желаем ему здоровья и творческих успехов на благо отечественного здравоохранения и гигиенической науки.

*Редакция журнала «Токсикологический вестник»
Правление Всероссийской общественной
организации токсикологов
ФГБУ «ЦСП» Минздрава РФ
Друзья и коллеги*



БЮЛЛЕТЕНЬ



*Российского регистра потенциально
опасных химических
и биологических веществ*

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ КАНЦЕРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ, В СООТВЕТСТВИИ С СОГЛАСОВАННОЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ СИСТЕМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И МАРКИРОВКИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И СМЕСЕЙ

ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, члену рабочей группы Евразийского экономического союза от Российской Федерации по разработке документов второго уровня для реализации Технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017), было поручено разработать перечни канцерогенных веществ и классифицировать их в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС). На основании данных Международного агентства по изучению рака был сформирован перечень канцерогенных веществ, который затем был классифицирован в соответствии с СГС с использованием регламента Европейского союза № 1907/2006 по регистрации, оценке и авторизации химических веществ (REACH), Регламента ЕС № 1272/2008 о классификации, маркировке и упаковке химических веществ и смесей (CLP), а также анализа данных о канцерогенной опасности веществ АРИПС «Опасные вещества».

Перечни канцерогенов по классам опасности в соответствии с СГС

№ п/п	Номер CAS	Наименование	Группа (МАИР)	Класс опасности
1	50-00-0	Формальдегид	1	1
2	50-18-0 6055-19-2	Циклофосфамид	1	1
3	50-32-8	Бензапирен	1	1
4	52-24-4	Тиотепа	1	1
5	55-98-1	Бусульфан	1	1
6	56-53-1	Диэтилстилбестрол	1	1
7	58-89-9	Линдан	1	1
8	62-44-2	Фенацетин	1	1
9	64-17-5	Этанол в алкогольных напитках	1	1
10	71-43-2	Бензол	1	1
11	75-01-4	Винилхлорид	1	1
12	75-07-0	Ацетальдегид (связанный с употреблением алкогольных напитков)	1	1
13	75-21-8	Этиленоксид	1	1
14	78-87-5	1,2-Дихлорпропан	1	1
15	79-01-6	Трихлорэтилен	1	1
16	87-86-5	Пентахлорфенол	1	1
17	91-59-8	2-Нафтиламин	1	1
18	92-67-1	4-Аминобифенил	1	1
19	92-87-5	Бензидин	1	1
20	95-53-4	Орто-Толуидин	1	1
21	101-14-4	4,4'-Метиленбис(2-хлоранилин)	1	1
22	106-99-0	1,3-Бутадиен	1	1
23	148-82-3	Мелфалан	1	1
24	298-81-7	Метоксален (8-метоксипсорален) при воздействии ультрафиолетового А излучения	1	1
25	299-75-2	Треосульфат	1	1
26	305-03-3	Хлорамбуцил	1	1
27	313-67-7	Аристоколовая кислота	1	1
28	446-86-6	Азатиоприн	1	1
29	494-03-1	Хлорнафазин	1	1
30	505-60-2	Иприт	1	1
31	542-88-1	Бис(хлорметилловый) эфир	1	1
32	107-30-2	(Хлорметил)метилловый эфир	1	1
33	1332-21-4 77536-67-5 12172-73-5 77536-66-4 12001-29-5 12001-28-4 77536-68-6	Асбесты (все формы, включая актинолит, амозит, антофиллит, хризотил, крокидолит, тремолит)	1	1
34	1336-36-3	Полихлорированные бифенилы	1	1
35	1402-68-2	Афлатоксины	1	1
36	1746-01-6	2,3,7,8-Тетрахлордibenзо-пара-диоксин	1	1
37	7440-07-5	Плутоний	1	1
38	7440-29-1	Торий-232 и продукты его распада	1	1

39	7440-38-2	Мышьяк и неорганические соединения мышьяка	1	1
40	7440-41-7	Бериллий и его соединения	1	1
41	7440-43-9	Кадмий и его соединения	1	1
42	8007-45-2	Дистилляты каменноугольной смолы	1	1
43	10043-92-2	Радон-222 и продукты его распада	1	1
44	10540-29-1	Тамоксифен	1	1
45	13233-32-4	Радий-224 и продукты его распада	1	1
46	13909-09-6	Семустин [1-(2-Хлорэтил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нитрозомочевина]	1	1
47	13982-63-3	Радий-226 и продукты его распада	1	1
48	14596-37-3	Фосфор-32 в виде фосфата	1	1
49	14808-60-7	Кремнеземная пыль, кристаллическая, в форме кварца или кристобаллита	1	1
50	15262-20-1	Радий-228 и продукты его распада	1	1
51	16543-55-8	N'-Нитрозонорникотин	1	1
52	64091-91-4	4-(N-Нитрозометиламино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон	1	1
53	18540-29-9	Соединения хрома (VI)	1	1
54	33419-42-0	Этопозид	1	1
55	33419-42-0 15663-27-1 11056-06-7	Этопозид в сочетании с цисплатиной и блеомицином	1	1
56	57117-31-4	2,3,4,7,8-Пентахлордибензофуран	1	1
57	57465-28-8	3,4,5,3',4'-Пентахлорбифенил	1	1
58	59865-13-3 79217-60-0	Циклоспорин	1	1
59	65996-93-2	Каменноугольная смола	1	1
60	66733-21-9	Эрионит	1	1
61	68308-34-9	Сланцевые масла	1	1
62	-	Пары (туманы) сильных неорганических кислот	1	1
63	-	Алкогольные напитки	1	1
64	-	Бензидины (метаболиты красителей)	1	1
65	-	Комбинированные эстроген-прогестинные оральные контрацептивы	1	1
66	-	Продукты деления, включая стронций-90	1	1
67	-	Фтор-эденит волокнистый амфибол	1	1
68	-	Кожаная пыль	1	1
69	-	Минеральные масла, неочищенные и слабо очищенные	1	1
70	-	Соединения никеля	1	1
71	-	Анальгетические смеси, содержащие фенацетин	1	1
72	-	Диоксиноподобные полихлорированные бифенилы (ПХБ-77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189)	1	1
73	-	Радиоактивный йод, включая йод-131	1	1
74	-	Радионуклиды, излучающие α -частицы	1	1
75	-	Радионуклиды, излучающие β -частицы	1	1
76	-	Древесная пыль	1	1
77	50-06-6	Фенобарбитал	2В	2
78	50-07-7	Митомицин С	2В	2
79	51-52-5	Пропилтиоурацил	2В	2
80	56-04-2	Метилтиоурацил	2В	2
81	56-23-5	Четыреххлористый углерод	2В	2

82	56-38-2	Тиофос	2B	2
83	56-55-3	Бенз[а]антрацен	2B	2
84	57-14-7	1,1-Диметилгидразин	2B	2
85	57-41-0	Фенитоин	2B	2
86	57-57-8	Бета-Пропиолактон	2B	2
87	57-74-9	Хлордан	2B	2
88	58-93-5	Гидрохлортиазид	2B	2
89	59-89-2	N-Нитрозоморфолин	2B	2
90	60-09-3	пара-Аминоазобензол	2B	2
91	60-11-7	пара-Диметиламиноазобензол	2B	2
92	60-35-5	Ацетамид	2B	2
93	61-57-4	Ниридазол	2B	2
94	62-50-0	Этилметансульфонат	2B	2
95	62-55-5	Теоацетамид	2B	2
96	62-73-7	Дихлофос	2B	2
97	63-92-3	Феноксипбензамин гидрохлорид	2B	2
98	66-75-1	Урамустин	2B	2
99	67-66-3	Хлороформ	2B	2
100	67-72-1	Гексахлорэтан	2B	2
101	71-58-9	Медроксипрогестерона ацетат	2B	2
102	72-57-1	Трипановый синий	2B	2
103	75-07-0	Ацетальдегид	2B	2
104	75-27-4	Бромдихлорметан	2B	2
105	75-35-4	Винилиденхлорид	2B	2
106	75-52-5	Нитрометан	2B	2
107	75-55-8	2-Метилазирин (Пропиленимин)	2B	2
108	75-56-9	Пропиленоксид	2B	2
109	75-60-5	Диметилмышьяковая кислота	2B	2
110	76-03-9	Трихлоруксусная кислота	2B	2
111	76-44-8	Гептахлор	2B	2
112	77-09-8	Фенолфталеин	2B	2
113	78-79-5	Изопрен	2B	2
114	79-34-5	1,1,2,2-Тетрахлорэтан	2B	2
115	79-43-6	Дихлоруксусная кислота	2B	2
116	79-46-9	2-Нитропропан	2B	2
117	81-49-2	1-Амино-2,4-дибромантрахинон	2B	2
118	84-65-1	Антрахинон	2B	2
119	86-74-8	Карбазол	2B	2
120	87-62-7	2,6-Диметиланилин	2B	2
121	88-06-2	2,4,6-Трихлорфенол	2B	2
122	89-82-7	Пулегон	2B	2
123	90-04-0	орто-Анизидин	2B	2
124	90-94-8	4,4'-Бис(диметиламино)бензофенон	2B	2
125	91-20-3	Нафталин	2B	2
126	91-23-6	2-Нитроанизол	2B	2
127	91-94-1	3,3'-Дихлорбензидин	2B	2
128	93-15-2	Метилэвгенол	2B	2

129	94-58-6	Дигидросафрол	2В	2
130	94-59-7	Сафрол	2В	2
131	94-75-7	2,4-Д (2,4-Дихлорфеноксисукусная кислота)	2В	2
132	95-06-7	Сулфаллат	2В	2
133	95-80-7	2,4-Диаминотолуол	2В	2
134	95-83-0	4-Хлор-орто-фенилендиамин	2В	2
135	96-12-8	1,2-Дибром-3-хлорпропан	2В	2
136	96-13-9	2,3-Дибромпропан-1-ол	2В	2
137	96-23-1	1,3-Дихлорпропан-2-ол	2В	2
138	96-24-2	3-Хлорпропан-1,2-диол	2В	2
139	97-56-3	орто-Аминоазотолуол	2В	2
140	98-00-0	Фурфуриловый спирт	2В	2
141	98-82-8	Кумол	2В	2
142	98-83-9	Альфа-Метилстирол	2В	2
143	98-95-3	Нитробензол	2В	2
144	99-97-8	N,N-Диметил-пара-толуидин	2В	2
145	100-40-3	4-Винилциклогексен	2В	2
146	100-41-4	Этилбензол	2В	2
147	100-42-5	Стирол	2В	2
148	100-75-4	N-Нитрозопиперидин	2В	2
149	101-61-1	4,4'-Метиленбис(N,N-диметил)бензамин	2В	2
150	101-77-9	4,4'-Метилендианилин	2В	2
151	101-80-4	4,4'-Диаминодифениловый эфир	2В	2
152	101-90-6	Диглицидиловый эфир резорцина	2В	2
153	106-46-7	пара-Дихлорбензол	2В	2
154	106-47-8	пара-Хлоранилин	2В	2
155	106-87-6	4-Винилциклогексендиэпоксид	2В	2
156	106-88-7	1,2-Эпоксипутан	2В	2
157	106-94-5	1-Бромпропан	2В	2
158	107-06-2	1,2-Дихлорэтан	2В	2
159	107-13-1	Акрилонитрил	2В	2
160	108-05-4	Винилацетат	2В	2
161	108-10-1	Метилизобутилкетон	2В	2
162	108-78-1	Меламин	2В	2
163	109-99-9	Тетрагидрофуран	2В	2
164	110-00-9	Фуран	2В	2
165	110-86-1	Пиридин	2В	2
166	111-42-2	Диэтаноламин	2В	2
167	115-02-6	Азасерин	2В	2
168	115-28-6	Хлорэндиковая кислота	2В	2
169	117-10-2	Дантрон (1,8-Дигидроксиантрахинон)	2В	2
170	117-81-7	Ди(2-этилгексил)фталат	2В	2
171	118-74-1	Гексахлорбензол	2В	2
172	119-61-9	Бензофенон	2В	2
173	119-90-4	3,3'-Диметоксибензидин (орто-дианизидин)	2В	2
174	119-93-7	3,3'-Диметилбензидин	2В	2
175	120-71-8	пара-Крезидин	2В	2

176	120-80-9	Катехол	2B	2
177	121-14-2	2,4-Динитротолуол	2B	2
178	122-60-1	Фенилглицидиловый эфир	2B	2
179	123-35-3	Бета-Мирцен	2B	2
180	123-91-1	1,4-Диоксан	2B	2
181	124-58-3	Метилмышьяковая кислота	2B	2
182	125-33-7	Примидон	2B	2
183	126-07-8	Гризеофульвин	2B	2
184	126-85-2	N,N-Бис(2-хлорэтил)метиламин-N-оксид	2B	2
185	126-99-8	Хлоропрен	2B	2
186	129-15-7	2-Метил-1-нитроантрахинон (неизвестной чистоты)	2B	2
187	129-43-1	1-Гидроксиантрахинон	2B	2
188	132-27-4	Натрия орто-фенилфенат	2B	2
189	136-40-3	Феназопиридин гидрохлорид	2B	2
190	139-13-9	Нитрилтриуксусная кислота, ее соли	2B	2
191	139-65-1	4,4'-Тиоданилин	2B	2
192	140-57-8	Арамит	2B	2
193	140-88-5	Этилакрилат	2B	2
194	141-90-2	Тиоурацил	2B	2
195	142-83-6	2,4-Гексадиеналь	2B	2
196	143-50-0	Хлордекон (Кепон)	2B	2
197	151-56-4	Азиридин	2B	2
198	189-55-9	Дибензо[а,і]пирен	2B	2
199	189-64-0	Дибензо[а,н]пирен	2B	2
200	193-39-5	Индено[1,2,3-сd]пирен	2B	2
201	194-59-2	7Н-Дибензо[с,г]карбазол	2B	2
202	195-19-7	Бензо[с]фенантрен	2B	2
203	202-33-5	Бенз[і]ацеантрилен	2B	2
204	205-82-3	Бензо[і]флуорантен	2B	2
205	205-99-2	Бензо[в]флуорантен	2B	2
206	207-08-9	Бензо[к]флуорантен	2B	2
207	218-01-9	Хризен	2B	2
208	224-53-3	Дибенз[с,н]акридин	2B	2
209	226-36-8	Дибенз[а,н]акридин	2B	2
210	271-89-6	Бензофуран	2B	2
211	303-34-4	Лазеокарпин	2B	2
212	303-47-9	Охратоксин А	2B	2
213	315-22-0	Монокроталин	2B	2
214	331-39-5	Кофейная кислота	2B	2
215	335-67-1	Перфтороктановая кислота	2B	2
216	396-01-0	Триамтерен	2B	2
217	443-48-1	Метронидазол	2B	2
218	492-80-8	Аурамин	2B	2
219	509-14-8	Тетранитрометан	2B	2
220	513-37-1	1-Хлор-2-метилпропен	2B	2
221	531-76-0	Мерфалан	2B	2
222	531-82-8	N-[4-(5-Нитро-2-фурил)-2-тиазолил]ацетамид	2B	2

223	542-75-6	1,3-Дихлорпропен (технический)	2В	2
224	555-84-0	1-[(5-Нитрофуруриден)амино]-2-имидазолидинон	2В	2
225	563-47-3	3-Хлор-2-метилпропен (технический)	2В	2
226	569-61-9	С.І. Основной красный 9	2В	2
227	592-62-1	Ацетат метилазоксиметанола	2В	2
228	599-79-1	Сульфасалазин	2В	2
229	602-87-9	5-Нитроаценафтен	2В	2
230	604-75-1	Оксазепам	2В	2
231	606-20-2	2,6-Динитротолуол	2В	2
232	607-57-8	2-Нитрофлуорен	2В	2
233	613-35-4	N,N'-Диацетилбензидин	2В	2
234	615-05-4	2,4-Диаминоанизол	2В	2
235	615-53-2	N-Метил-N-нитрозоуретан	2В	2
236	621-64-7	N-Нитрозоди(н-пропил)амин	2В	2
237	630-20-6	1,1,1,2-Тетрахлорэтан	2В	2
238	631-64-1	Дибромуксусная кислота	2В	2
239	632-99-5	Фуксин	2В	2
240	680-31-9	Гексаметилфосфортриамид	2В	2
241	693-98-1	2-Метилимидазол	2В	2
242	712-68-5	2-Амино-5-(5-нитро-2-фурил)-1,3,4-тиадиазол	2В	2
243	765-34-4	Глицидальдегид	2В	2
244	794-93-4	Панфуран S (содержащий дигидроксиметилфуратризин)	2В	2
245	817-09-4	Гидрохлорид трис(2-хлорэтил)амин	2В	2
246	822-36-6	4-Метилимидазол	2В	2
247	838-88-0	4,4'-Метиленбис(2-метиланилин)	2В	2
248	924-16-3	N-Нитрозоди(н-бутил)амин	2В	2
249	930-55-2	N-Нитрозопирролидин	2В	2
250	1116-54-7	N-Нитрозодиэтаноламин	2В	2
251	1309-64-4	Оксид сурьмы (III)	2В	2
252	1314-62-1	Пентаоксид ванадия	2В	2
253	1313-27-5	Триоксид молибдена	2В	2
254	1333-86-4	Углерод	2В	2
255	1615-80-1	1,2-Диэтилгидразин	2В	2
256	1694-09-3	Бензиловый фиолетовый 4В	2В	2
257	1836-75-5	Нитрофен (технический)	2В	2
258	1897-45-6	Хлороталонил	2В	2
259	2385-85-5	Мирекс	2В	2
260	2429-74-5	С.І. Прямой синий 15	2В	2
261	2475-45-8	Дисперсный синий 1	2В	2
262	2646-17-5	Масляный Оранжевый SS	2В	2
263	2784-94-3	НС Синий № 1	2В	2
264	2973-10-6	Диизопропилсульфат	2В	2
265	3068-88-0	Бета-Бутиролактон	2В	2
266	3252-43-5	Дибромацетонитрил	2В	2
267	3296-90-0	2,2-Бис(бромометил)пропан-1,3-диол	2В	2
268	3564-09-8	Понсо 3R	2В	2
269	3570-75-0	2-(2-Формилгидразино)-4-(5-нитро-2-фурил)тиазол	2В	2

270	3688-53-7	2-(2-Фурил)-3-(5-нитро-2-фурил)акриламид	2B	2
271	3697-24-3	5-Метилхризен	2B	2
272	3761-53-3	Понсо МХ	2B	2
273	3771-19-5	Нафенопин	2B	2
274	3795-88-8	5-(Морфолинометил)-3-[(5-нитрофуруриден)амино]-2-оксазолидинон	2B	2
275	4342-03-4	Дакарбазин	2B	2
276	4549-40-0	N-Нитрозометилвиниламин	2B	2
277	5589-96-8	Бромхлоруксусная кислота	2B	2
278	6358-53-8	Цитрусовый красный № 2	2B	2
279	6459-94-5	С.1. Кислотный красный 114	2B	2
280	6795-23-9	Афлатоксин М1	2B	2
281	7439-92-1	Свинец	2B	2
282	7440-02-0	Никель металлический и сплавы	2B	2
283	7440-48-4	Кобальт и его соединения	2B	2
284	7440-48-4	Кобальт металлический, не содержащий карбид вольфрама	2B	2
285	7481-89-2	Зальцитабин	2B	2
286	7758-01-2	Калия бромат	2B	2
287	8001-35-2	Токсафен (полихлорированные камфены)	2B	2
288	8052-42-4 64741-56-6	Битумы (воздействие при мощении улиц)	2B	2
289	9000-38-8	Кава экстракт	2B	2
290	9004-66-4	Железо-декстрановый комплекс	2B	2
291	10026-24-1	Кобальт сульфат и другие растворимые соли кобальта (II)	2B	2
292	10048-13-2	Стеригматоцистин	2B	2
293	10595-95-6	N-Нитрозометилэтиламин	2B	2
294	11056-06-7	Блеомицины	2B	2
295	12174-11-7	Палыгорскит (аттапулгит, длинные волокна, > 5 микрометров)	2B	2
296	13256-22-9	N-Нитрозосаркозин	2B	2
297	13463-67-7	Диоксид титана	2B	2
298	14901-08-7	Циказин	2B	2
299	17117-34-9	3-Нитробензантрон	2B	2
300	18883-66-4	Стрептозотоксин	2B	2
301	20830-75-5	Дигоксин	2B	2
302	20830-81-3	Дауномицин	2B	2
303	22248-79-9	Тетрахлорвинфос	2B	2
304	22506-53-2	3,9-Динитрофлуорантен	2B	2
305	23246-96-0	Ридделлин	2B	2
306	25013-16-5	Бутилгидроксианизол	2B	2
307	25962-77-0	Транс-2-[(диметиламино)метилимино]-5-[2-(5-нитро-2-фурил)винил]-1,3,4-оксадиазол	2B	2
308	26148-68-5	2-Амино-9H-пиридо[2,3-b]индол	2B	2
309	26471-62-5	Толуолдиизоцианаты	2B	2
310	28434-86-8	3,3'-Дихлор-4,4'-диаминодифениловый эфир	2B	2
311	30516-87-1	Зидовудин	2B	2
312	37319-17-8	Пентосан полисульфат натрия	2B	2
313	42397-64-8	1,6-Динитропирен	2B	2

314	42397-65-9	1,8-Динитропирен	2В	2
315	50926-11-9	Оксид индия-олова	2В	2
316	51264-14-3	Амсакрин	2В	2
317	53973-98-1	Каррагинан расщепленный	2В	2
318	57018-52-7	1-Трет-Бутоксипропан-2-ол	2В	2
319	57835-92-4	4-Нитропирен	2В	2
320	60153-49-3	3-(N-Нитрозометиламино)пропионитрил	2В	2
321	62450-06-0	3-Амино-1,4-диметил-5Н-пиридо[4,3-б]индол	2В	2
322	62450-07-1	3-Амино-1-метил-5Н-пиридо[4,3-б]индол	2В	2
323	65271-80-9	Митоксантрон	2В	2
324	67730-10-3	2-Аминодипиридо[1,2-а:3',2'-d]имидазол	2В	2
325	67730-11-4	2-Амино-6-метилдипиридо[1,2-а:3',2'-d]имидазол	2В	2
326	68006-83-7	2-Амино-3-метил-9Н-пиридо[2,3-б]индол	2В	2
327	68603-42-9	Продукт конденсации диэтанолamina и кокосового масла	2В	2
328	75321-20-9	1,3-Динитропирен	2В	2
329	77094-11-2	2-Амино-3,4-диметилимидазо[4,5-f]хиолин	2В	2
330	77439-76-0	3-Хлор-4-(дихлорметил)-5-гидрокси-2(5Н)-фуранон	2В	2
331	77500-04-0	2-Амино-3,8-диметилимидазо[4,5-f]хиноксалин	2В	2
332	101043-37-2	Микроцистин-LR	2В	2
333	105650-23-5	2-Амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-б]пиридин	2В	2
334	105735-71-5	3,7-Динитрофлуорантен	2В	2
335	116355-83-0	Фумонизин В1	2В	2
336	308068-56-6	Углеродные нанотрубки, многослойные MWCNT-7	2В	2
337	-	Карбид кремния волокнистый	2В	2
338	-	Экстракт алоэ (Aloe vera)	2В	2
339	-	Хлорированные парафины со средним числом углеродных атомов в цепи 12 и степенью хлорирования ~ 60%	2В	2
340	-	Хлорфенокси-гербециды	2В	2
341	-	Дизельное топливо, морское	2В	2
342	-	Остаточный (тяжелый) мазут	2В	2
343	-	Газолин	2В	2
344	-	Гексахлорциклогексаны	2В	2
345	-	Метилртутные соединения	2В	2
346	-	Полихлорфенолы и их натриевые соли	2В	2
347	-	Прогестины	2В	2
348	-	Прогестиновые контрацептивы	2В	2
349	-	Огнеупорные керамические волокна	2В	2
350	-	Специальные стекловолокна (тип Е и 475)	2В	2
351	50-29-3	ДДТ (4,4'-дихлордифенилтрихлорэтан)	2А	2
352	51-75-2	Азотистые иприты	2А	2
353	51-79-6	Этилкарбамат (уретан)	2А	2
354	53-70-3	Дибенз[а,h]антрацен	2А	2
355	55-18-5	N-Нитрозодиэтиламин	2А	2
356	56-75-7	Хлорамфеникол	2А	2

357	60-57-1 309-00-2	Дильдрин и альдрин, метаболизирующий до дильдрина	2A	2
358	62-75-9	N-Нитрозодиметиламин	2A	2
359	64-67-5	Диэтилсульфат	2A	2
360	66-27-3	Метилметансульфонат	2A	2
361	68-12-2	N,N-Диметилформамид	2A	2
362	70-25-7	N-Метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин	2A	2
363	75-02-5	Винилфторид	2A	2
364	75-09-2	Дихлорметан	2A	2
365	75-87-6	Хлораль	2A	2
366	77-78-1	Диметилсульфат	2A	2
367	79-06-1	Акриламид	2A	2
368	79-44-7	Диметилкарбонилхлорид	2A	2
369	79-94-7	Тетрабромбисфенол А	2A	2
370	88-72-2	2-Нитротолуол	2A	2
371	95-69-2	4-Хлор-орто-толуидин	2A	2
372	96-09-3	Стирол-7,8-оксид	2A	2
373	96-18-4	1,2,3-Трихлорпропан	2A	2
374	98-87-3 98-07-7 100-44-7 98-88-4	α -Хлорированные толуолы (бензальхлорид, бензотрихлорид, бензилхлорид) и бензоилхлорид (смесь)	2A	2
375	106-89-8	Эпихлоргидрин	2A	2
376	106-93-4	Этилендибромид	2A	2
377	116-14-3	Тетрафторэтилен	2A	2
378	121-75-5	Малатион	2A	2
379	126-72-7	Трис(2,3-дибромпропил)фосфат	2A	2
380	127-18-4	Тетрахлорэтилен	2A	2
381	149-30-4	2-Меркаптобензотиазол	2A	2
382	154-93-8	Бис(хлорэтил)нитрозомочевина	2A	2
383	191-30-0	Дибензо[а,і]пирен	2A	2
384	224-42-0	Дибенз[а,і]акридин	2A	2
385	302-01-2	Гидразин	2A	2
386	302-17-0	Хлоральгидрат	2A	2
387	320-67-2	Азацидин	2A	2
388	333-41-5	Диазинон	2A	2
389	366-70-1	Прокарбазин гидрохлорид	2A	2
390	484-20-8	5-Метоксипсорален	2A	2
391	540-73-8	1,2-Диметилгидразин	2A	2
392	556-52-5	Глицидол	2A	2
393	593-60-2	Винилбромид	2A	2
394	684-93-5	N-Метил-N-нитрозомочевина	2A	2
395	759-73-9	N-Этил-N-Нитрозомочевина	2A	2
396	1071-83-6	Глифосат	2A	2
397	1120-71-4	1,3-Пропансультон	2A	2
398	2425-06-1	Каптафол	2A	2
399	5522-43-0	1-Нитропирен	2A	2

400	7440-48-4	Кобальт металлический, содержащий карбид вольфрама	2A	2
401	12070-12-1		2A	2
402	7496-02-8	6-Нитрохризен	2A	2
403	8001-58-9	Креозот	2A	2
404	13010-47-4	1-(2-Хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина	2A	2
405	14047-09-7	3,3',4,4'-Тетрахлоразобензол	2A	2
406	15663-27-1	Цисплатин	2A	2
407	22398-80-7	Индий фосфид	2A	2
408	23214-92-8	Адриамицин	2A	2
409	27208-37-3	Циклопента[сd]пирен	2A	2
410	29767-20-2	Тенипозид	2A	2
411	54749-90-5	Хлорзотоцин	2A	2
412	59536-65-1	Полибромированные бифенилы	2A	2
413	-	Битумы при кровлении крыш	2A	2
414	76180-96-6	2-Амино-3-метилимидазо[4,5-f]хинолин	2A	2
415	111025-46-8	Пиоглитазон	2A	2
416	409-21-2	Карбид кремния нитевидный	2A	2
417	-	Андрогенные (анаболические) стероиды	2A	2
418	-	Неорганические соединения свинца	2A	2

Примечания: Для оценки канцерогенности нефтепродуктов, в том числе минеральных масел:

Классификация вещества как канцерогена не должна применяться, если можно показать, что вещество содержит менее 3% DMSO экстракта измеренного по методу IP346.

Классификация вещества как канцерогена не должна применяться, если можно показать, что вещество содержит менее 0,1% бензола (EINECS № 200-753-7, CAS № 71-43-2).

Классификация вещества как канцерогена не должна применяться, если можно показать, что вещество содержит менее 0,005% бенз(а)пирена (EINECS №200-028-5, CAS № 50-32-8).

Классификация вещества как канцерогена не должна применяться, если можно показать, что вещество содержит менее 0,1% 1,3-бутадиена (EINECS № 203-450-8, CAS № 106-99-0).

