

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



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

№ 6 (153), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Х.Х. Хамидулина КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	2
А.В. Сабаев СОСТОЯНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ГОРОДЕ ОМСКЕ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	3
П.Г. Толкач, В.А. Башарин, С.В. Чепур ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ПРОДУКТОВ ПИРОЛИЗА ХЛОРИРОВАННОГО ПАРАФИНА.....	8
К.И. Усов, Т.А. Гуськова, Г.Г. Юшков, Л.П. Гришина, А.С. Гушчин ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕМЕТИОНИНА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ	12
Е.Ю. Андреева, Т.Н. Родионова, Д.В. Горбунов, М.П. Мариничева ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ НАНОПОРОШКОВ ЖЕЛЕЗА, МЕДИ И ЦИНКА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ	22
Д.В. Горбунов, Л.П. Эрдниев, И.А. Нельга, И.В. Медвецкий, А.Ю. Микшта, Е.Ю. Андреева ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНТАНИЛОМ.....	25
Е.А. Чигринский, В.Д. Конвай, Ю.Н. Федоров, Л.К. Герунова, В.И. Герунов МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЦИПЕРМЕТРИНОМ.....	28
□ Экологическая токсикология А.А. Масленников, С.А. Демидова ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ТРОТИЛА НА МИКРОФЛОРУ ПОЧВЫ	34
□ Съезды, конференции, совещания В.Г. Сычёв, О.А. Шаповал, О.В. Ветрова, И.П. Можарова, А.В. Истомин АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ГИГИЕНЫ И ТОКСИКОЛОГИИ В СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ АГРОХИМИКАТОВ	39
Х.Х. Хамидулина 58-е СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ КОМИТЕТА ОЭСР ПО ХИМИИ И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ОЭСР ПО ХИМИИ, ПЕСТИЦИДАМ И БИОТЕХНОЛОГИИ	45
□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ Р.А. Мамонов, Л.А. Федотова, И.А. Печникова, Т.Д. Потапченко ТОКСИЧНОСТЬ ДИОКТИЛТЕРЕФТАЛАТА	47
□ Некролог ПАМЯТИ МЫШКИНА ВЛАДИМИРА АЛЕКСАНДРОВИЧА.....	50
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ	51
□ Перечень публикаций, помещенных в журнале «Токсикологический вестник» в 2018 году.....	59

Kh.Kh. Khamidulina FROM THE EDITOR-IN-CHIEF.....	2
A.V. Sabaev TOXICOLOGICAL SITUATION IN OMSK ACCORDING TO THE STUDY OF THE DYNAMICS OF HOSPITAL MORBIDITY OF THE POPULATION AS A RESULT OF ACUTE POISONING AND EFFECTS OF TOXIC SUBSTANCES.....	3
P.G. Tolkach, V.A. Basharin, S.V. Chepur TOXIC PULMONARY EDEMA BY INHALATION OF PYROLYSIS PRODUCTS OF CHLORINATED PARAFFIN-70 IN RATS.....	8
K.I. Usov, T.A. Gus'kova, G.G. Jushkov, L.P. Grishina, A.S. Gushchin EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF SUPPORTIVE THERAPY WITH ADEMETHIONINE FOR THE REDUCTION OF HEPATOTOXIC REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS	12
E.Yu. Andreeva, T.N. Rodionova, D.V. Gorbunov, M.P. Marinicheva ACUTE TOXICITY OF THE MINERAL COMPLEX BASED ON NANOPOWDERS OF IRON, COPPER AND ZINC AFTER A SINGLE INTRAPERITONEAL INJECTION	22
D.V. Gorbunov, L.P. Erdniev, I.A. Nelga, I.V. Medvetzky, A.Yu. Mikshta, E.Yu. Andreeva EXPERIMENTAL STUDIES OF BIOCHEMICAL SYSTEMS OF WHITE RATS WITH FENTANYL ACUTE INTOXICATION	25
E.A. Chigrinsky, V.D. Konvay, Yu.N. Fedorov, L.K. Gerunova, V.I. Gerunov MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN LABORATORY ANIMALS UNDER EXPERIMENTAL INTOXICATION WITH CYPERMETHRIN	28
□ Ecotoxicology A.A. Maslennikov, S.A. Demidova EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF TOXIC EFFECTS OF TROTYL (TNT) ON SOIL MICROFLORA.....	34
□ Congresses, conferences, meetings V.G. Sychyov, O.A. Shapoval, O.V. Vetrova, I.P. Mozharova, A.V. Istomin ACTUAL QUESTIONS OF BIOLOGICAL EFFICIENCY, HYGIENE AND TOXICOLOGY IN MODERN TECHNOLOGIES OF AGROCHEMICALS	39
Kh.Kh. Khamidulina 58 TH JOINT MEETING OF THE OECD COMMITTEE ON CHEMISTRY AND THE OECD WORKING GROUP ON CHEMISTRY, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY.....	45
□ News on toxicity and hazard of chemical and biological substances R.A. Mamonov, L.A. Fedotova, I.A. Pechnikova, T.D. Potapchenko TOXICITY OF DIOCTYLTEREPHTHALATE	47
□ Obituary IN MEMORY OF MYSHKIN VLADIMIR ALEKSANDROVICH	50
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES MUTAGENS. HAZARD CLASSIFICATION	51
□ List of writings published in «Toxicological Review» in 2018	59

Коллектив журнала поздравляет всех читателей с наступающим Новым годом и Рождеством!

Конец года – тот рубеж, когда, с одной стороны, подводятся итоги, с другой, выстраиваются планы на будущий год.

К концу 2018 года журнал «Токсикологический вестник» подошел со следующими показателями:

- Суммарное число цитирований журнала в РИНЦ – 3679
- Место в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2017 год – 1366
- Место в рейтинге по результатам общественной экспертизы – 1321
- Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,417
- Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 0,491
- Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,441
- Пятилетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования – 0,365
- Пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам – 544
- Индекс Херфиндаля по организациям авторов – 517
- Число авторов – 125
- Число новых авторов – 50
- Средний индекс Хирша авторов – 6,6
- Средний возраст авторов – 53,8
- Число просмотров статей за год – 10450
- Число загрузок статей за год – 888

Конечно, в наступающем году мы планируем улучшить основные библиометрические показатели журнала «Токсикологический вестник» в соответствии с Программой развития научного журнала на 2018-2023 гг. В связи с чем, в 2018 началось активное сотрудничество с Национальным электронно-информационным консорциумом (НП НЭИКОН) по улучшению полиграфического и цифрового качества издания, развитию двуязычного сайта журнала, совершенствованию его технологических возможностей, модернизации и развитию сайта научного журнала на платформе Epub. Это даст возможность изданию соответствовать всем требованиям, пожеланиям и условиям международных баз любого уровня, а также обладать всеми технологическими особенностями, присущими современному международному журналу.

Особенное внимание в 2019 году будет уделено трем направлениям развития журнала:

- интеграции с CrossRef и регистрации идентификаторов DOI;
- внедрению электронной редакции в деятельности редакционной коллегии;
- повышению качества проверки рукописей и статей системой Антиплагиат.

Цифровой идентификатор объекта (DOI - The Digital Object Identifier) — является неотъемлемым атрибутом системы научной коммуникации за счёт эффективного обеспечения процессов обмена информацией. Использование DOI дает возможность определять постоянное местонахождение объекта в интернете, имя объекта и метаданные, описывающие объект, гарантирует переход на конкретную публикацию в Интернете, значительно облегчает процедуры поиска и локализации научной публикации и — в конечном счёте — её цитирование.

Читателям использование индекса DOI даст возможность осуществлять:

- быстрый поиск статьи в интернете;
- переход к оригиналу статьи в один клик;
- гарантию актуального местонахождения определенной статьи в интернете.

Использование индекса DOI свидетельствует о технологическом качестве издания, а для издателя и авторов даст возможность:

- создания постоянного пути к адресу определенной статьи в интернете (даже при смене домена или издательства);
- повышения «видимости» статьи;
- повышения авторитетности журнала».

*Главный редактор
Х.Х. Хамидулина*

УДК 614.8: 615.099.036.11: 546/547 "450" (571.13)

СОСТОЯНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ГОРОДЕ ОМСКЕ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

А.В. Сабеев

«Городская
клиническая больница
скорой медицинской
помощи № 1», 644112,
г. Омск, Российская
Федерация

Цель исследования – изучение динамики госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2011–2017 гг. Материалы и метод исследования. Использованные данные получены из сводной учетной документации отделения острых отравлений, проведена математическая обработка материала в перерасчете на 100 тысяч соответствующего населения. При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средняя ошибка показателя, достоверность различий показателя по t-критерию Стьюдента. Результаты и обсуждение. За период с 2011 по 2017 гг. в городе Омске отмечено снижение уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ на 4,5%. Уровень госпитализации среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя среди женского населения в среднем в 3,3 раза. Существенно изменилась токсикологическая ситуация, проявившаяся статистически значимым ростом числа отравлений синтетическими психоактивными веществами при одновременном статистически значимом снижении уровня госпитализированной заболеваемости населения при алкогольных, лекарственных, наркотических токсических воздействиях, отравлений разъедающими ядами, пестицидами, промышленными и нерубрифицированными ядами. Заключение. Сведения о динамике уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ в городе Омске за период с 2011 по 2017 гг. позволяют определить ориентиры организационных мероприятий в контексте оказания медицинской помощи пострадавшим в результате данной патологии, а также направления профилактической работы в сфере химической безопасности населения.

Ключевые слова: острые отравления, воздействие токсических веществ, госпитализированная заболеваемость.

Введение. Как объект научного познания и практической деятельности организаций здравоохранения заболеваемость представляет собой сложную систему взаимосвязанных понятий и показателей. Структура и уровень заболеваемости являются важнейшими составляющими комплексной интегральной оценки здоровья населения [1]. Ее изучение необходимо для обоснования управленческих решений как на федеральном, так и на региональном уровнях управления системой здравоохранения. Только на ее основе возможно правильное планирование, прогнозирование развития сети учреждений здравоохра-

нения, потребности ее в различных видах ресурсов [2].

Экзогенные отравления и воздействия токсических веществ рассматриваются наряду с ведущими неинфекционными заболеваниями (онкологические, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) и травмами в качестве важного фактора, обуславливающего высокую заболеваемость трудоспособного населения, а также ухудшение демографической ситуации в целом [3].

Особенностями учета экзогенных отравлений и токсических воздействий веществ является то,

что используемая Федеральной службой статистики (Росстат) система учета этих заболеваний не отражает истинной картины не только общего количества экзогенных отравлений и токсических воздействий веществ, но и их распространения с учетом особенностей региона как по числу случаев, так и по этиологическим факторам [3]. В качестве отдельных нозологических форм выделяются по живым лицам в ограниченном списке отравления алкоголем без выделения других отдельных нозологических форм, а в отчетах бюро судебно-медицинской экспертизы дополнительно – растворителями, наркотиками, разъедающими веществами, металлами, пестицидами без учета других этиологических факторов [4].

Цель исследования - изучение динамики показателей уровня госпитализации населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за период с 2011 по 2017 гг.

Материалы и методы исследования. Для изучения динамики показателей госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ были использованы следующие материалы:

- данные государственной статистической отчетности Территориального Органа Федеральной Службы статистики по Омской области (Омскстат) о численности населения города Омска за период с 2011 по 2017 гг.;
- статистическая карта выбывшего из стационара (форма № 066/у, утверждена приказом МЗ СССР от 04.10.1980 № 1030, форма № 066/у-02, утверждена приказом МЗ РФ от 30.12.2002 № 413), экстренное извещение о случае острого от-

равления химической этиологии (форма № 58-1/у, утверждена приказом МЗ РФ от 29.12.2000 № 460) за период с 2011 по 2017 гг.

Использованные данные получены из сводной учетной документации, проведена математическая обработка материала в перерасчете на 100 тысяч соответствующего населения.

При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средняя ошибка показателя вычислялась по формуле: $m = \sqrt{pq/n}$.

Статистическую значимость различий по t-критерию Стьюдента определялась по формуле: $t = P_1 - P_2 / m_1^2 + m_2^2$, где при $t \geq 2,0$; $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. За период с 2011 по 2017 гг. госпитализированная заболеваемость населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ снизилась на 4,5% ($t=1,5$, $p=0,1336$) (рис. 1). Максимальный уровень госпитализации населения по данным причинам зарегистрирован в 2013 году и составил $314,5 \pm 5,6$ случая на 100 тысяч населения, минимальное значение показателя зарегистрировано в 2017 году – $240,4 \pm 4,9$ случая на 100 тысяч населения. Сглаживание кривой показателей госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ на основе аппроксимирующей функции при помощи полинома 2-й степени свидетельствует о тенденции дальнейшего снижения показателя ($R^2=0,706$).

На протяжении всего периода наблюдения уровень госпитализации среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя среди женского населения в среднем в 3,5 раза. Различия

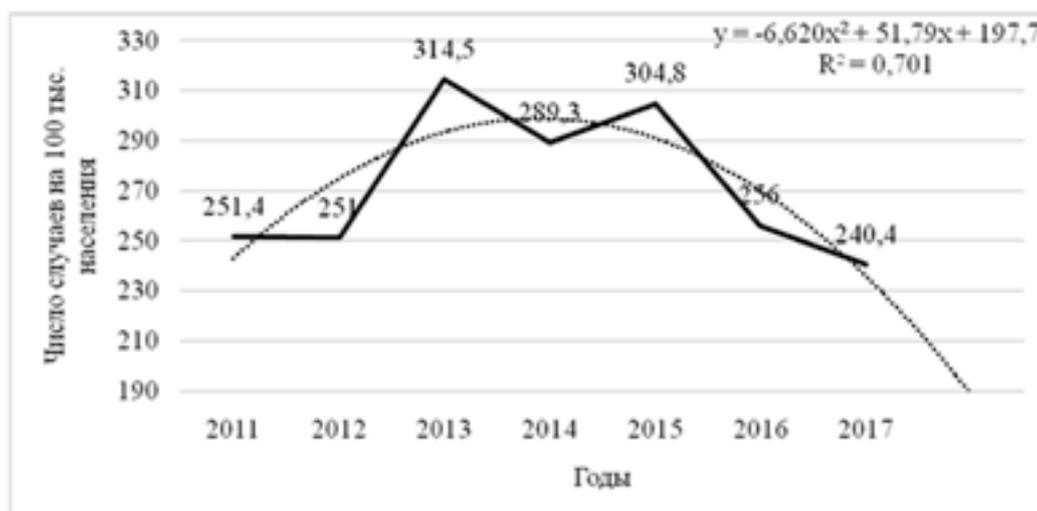


Рис.1. Динамика показателя госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2011-2017 гг. (на 100 тысяч населения)

при этом статистически значимы ($t=4,9$, $p=0,0000$) (рис. 2). Так, за исследуемый период госпитализированная заболеваемость среди мужчин выросла на 5,7% ($t=1,6$, $p=0,1096$). Максимальный уровень госпитализации среди мужчин зарегистрирован в 2013 году – 529,7±11,0 случая на 100 тысяч населения, минимальное значение показателя госпитализации отмечено в 2012 году – 383,2±9,2 случая на 100 тысяч населения.

Госпитализированная заболеваемость среди женского населения за период с 2011 по 2017 гг. статистически значимо снизилась на 25,1% ($t=5,4$, $p=0,0000$), динамика при этом статистически значима. При этом максимальное значение уровня заболеваемости у женщин отмечено в 2013 году – 146,2±5,1 случая на 100 тысяч населения, минимальное значение зарегистрировано в 2017 году – 107,1±4,4 случая на 100 тысяч населения.

Важным аспектом анализа госпитализированной заболеваемости при острых отравлениях и токсических воздействиях является этиологический компонент патологии (табл.).

За период с 2011 по 2017 гг. уровень госпитализации населения при токсических воздействиях алкоголя и его суррогатов снизился в 2,1 раза. Динамика при этом статистически значима ($t=13,8$, $p=0,0000$). Максимальный уровень показателя госпитализированной заболеваемости зарегистрирован в 2011 году – 96,5±3,1 случая на 100 тысяч населения. к 2012 году показатель госпитализации при данной патологии снизился в 1,9 раза, однако, в 2013 году наблюдался прирост на 75,8%. В последующие годы уровень госпитализации населения при алкогольных токсических воздействиях снизился и к концу изучаемого периода составил 45,4±2,1 случая на 100 тысяч населения.

Показатель госпитализированной заболеваемости в результате отравлений лекарственными средствами в начале периода наблюдения составлял 93,7±3,0 случая на 100 тысяч населения. В 2012 году отмечен рост показателя на 22,1% и достиг максимального значения за весь период наблюдения – 114,5±3,4 случая на 100 тысяч населения. В последующие годы госпитализированная заболеваемость населения в результате отравлений лекарственными средствами снижалась ежегодно и достигла минимального своего значения за весь исследуемый период в 2016 году – 41,1±2,0 случая на 100 тысяч населения. В целом же, за период с 2011 по 2017 гг. уровень госпитализации населения города Омска в результате лекарственных отравлений снизился в 1,7 раза, что подтверждает статистическую значимость динамики снижения ($t=11,0$, $p=0,0000$).

С 2012 года зарегистрированы случаи госпитализации населения в результате токсических воздействий психодислептиками (синтетическими веществами с психоактивным началом). Так, если в 2012 году уровень госпитализации населения составил 13,7±1,1 случая на 100 тысяч населения, то к 2017 году госпитализированная заболеваемость составила 117,4±3,4 случая на 100 тысяч населения. При этом максимальный уровень числа случаев госпитализации населения в результате отравлений психодислептиками зарегистрирован в 2015 году – 147,6±3,9 случая на 100 тысяч населения. В целом, за период с 2012 по 2017 гг. число госпитализированных пострадавших в результате данной патологии выросло в 8,5 раза, что статистически значимо ($t=29,6$, $p=0,0000$).

За период с 2011 по 2017 гг. отмечено статистически значимое снижение уровня госпи-



Рис.1. Динамика показателей госпитализированной заболеваемости при острых отравлениях и воздействиях токсических веществ у мужского и женского населения за 2011-2017 гг. (на 100 тысяч населения)

Таблица

Показатели госпитализированной заболеваемости в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ населения города Омска по этиологическим группам за 2011-2017 гг. (P±m)

Токсикант	Годы						
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Алкоголь и его суррогаты	96,5±3,1	49,7±2,2	87,4±2,9	59,4±2,4	61,5±2,5	50,3±2,2	45,4±2,1
Медикаменты	93,7±3,0	114,5±3,4	73,8±2,7	63,7±2,5	60,6±2,5	41,1±2,0	52,8±2,3
Психодислептики	-	13,7±1,1	78,1±2,8	77,0±2,7	147,6±3,9	127,3±3,5	117,4±3,4
Наркотики	20,6±1,4	35,5±1,9	43,9±2,1	57,7±2,4	3,2±0,5	5,3±0,7	3,5±0,6
Разъедающие яды	19,1±1,3	15,8±1,2	15,8±1,2	15,5±1,2	14,7±1,2	10,9±1,0	9,2±0,9
Пестициды	3,5±0,6	2,4±0,5	2,9±0,5	2,1±0,4	2,7±0,5	1,6±0,4	1,0±0,3
Ядовитые газы	9,3±0,9	9,8±1,0	6,0±0,7	7,3±0,8	6,2±0,8	8,9±0,9	16,4±1,3
Промышленные яды	3,2±0,5	2,9±0,5	2,3±0,4	1,4±0,3	2,9±0,5	1,9±0,4	2,3±0,5
Прочие яды	5,4±0,7	6,4±0,8	4,0±0,6	3,3±0,5	5,0±0,7	2,6±0,5	1,6±0,4

госпитализированной заболеваемости населения в результате наркотических токсических воздействий в 5,8 раза ($t=11,4$, $p=0,0000$). Данный факт, очевидно, связан с изменениями токсикологической ситуации, а именно распространением психодислептиков (синтетических аналогов наркотических веществ) на фоне снижающегося распространения и употребления традиционных наркотических веществ на основе опия.

Госпитализированная заболеваемость населения в результате токсических воздействий разъедающих ядов (кислоты, щелочи) за исследуемый период статистически значимо снизилась в 2,0 раза ($t=6,6$, $p=0,0000$), причем снижение показателя наблюдалось постепенно на протяжении всего периода наблюдения.

При изучении динамики уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате токсических воздействий пестицидов установлено, что за исследуемый период частота госпитализаций по данному поводу снизилась в 3,5 раза, что статистически значимо ($t=4,1$, $p=0,0001$).

Динамика уровня госпитализации населения города Омска в результате токсических воздействий ядовитых газов демонстрирует статисти-

чески значимый рост в 1,7 раза ($t=4,7$, $p=0,0000$). Так, к концу изучаемого периода уровень госпитализации пострадавших в результате данной патологии составил 16,4±1,3 случая на 100 тысяч населения.

Показатель госпитализации населения в результате токсических воздействий промышленных ядов на протяжении периода с 2011 по 2017 гг. невысок. Уровень госпитализации населения в результате этой патологии снизился на 28,1%, хотя изменения носят статистически незначимый характер ($t=1,4$, $p=0,1615$).

Обращает на себя внимание факт снижения уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате токсических воздействий нерубрифицированных ядов. Так, за исследуемый период показатель госпитализации при данной патологии снизился статистически значимо в 3,3 раза ($t=4,7$, $p=0,0000$).

Заключение:

За период с 2011 по 2017 гг. в городе Омске отмечено снижение уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ на 4,5%, хотя данные изменения не носят статистический значимый характер.

На протяжении всего периода наблюдения уровень госпитализации в результате острых отравлений и токсических воздействий среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя среди женского населения в среднем в 3,5 раза, что свидетельствует о гендерном факторе риска возникновения патологического состояния.

За исследуемый период существенно изменилась токсикологическая ситуация в городе Омске, проявившаяся статистически значимым ростом числа отравлений психодислептиками, токсических воздействий ядовитых газов при одновременном статистически значимом снижении уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате алкогольных,

лекарственных, наркотических токсических воздействий, отравлений разъедающими ядами, пестицидами и нерубрифицированными ядами.

Сведения о динамике уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ в городе Омске за период с 2011 по 2017 гг. позволяют определить ориентиры организационных мероприятий в контексте оказания медицинской помощи пострадавшим в результате данной патологии, а также направления профилактической работы в сфере химической безопасности населения в перспективе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения / под ред. О.П. Щепина, В.А. Медика. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с.
2. Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ / В.А. Медик, А.М. Осипов. - Москва: РИОР; ИНФРА-М, 2012. - 358 с.

3. Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. - Москва : ГЭОТАР-медиа, 2012. - 928 с.

4. Токсикологическая помощь населению Российской Федерации: состояние проблемы / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Токсикологический вестник. - 2014. - № 3 (126). - С. 2-8.

REFERENCES:

1. The health of the population of the region and the priorities of health / ed. O.P. Schepina, V.A. Medica. - Moscow: GEOTAR-Media, 2010. - 384 p. (in Russian)
2. V.A. Medic. Public Health and Healthcare: Medical and Sociological Analysis / V.A. Medic, A.M. Osipov. - Moscow: RIOR; INFRA-M, 2012. - 358 p. (in Russian)
3. Medical toxicology. National leadership / ed. E.A. Luzhnikov. - Moscow:

GEOTAR-Media, 2012. - 928 p. (in Russian)

4. Toxicological assistance to the population of the Russian Federation: state of the problem / Yu.N. Ostapenko. // Toxicological Review - 2014. - № 3 (126). - p. 2-8. (in Russian)

A.V. Sabaev

TOXICOLOGICAL SITUATION IN OMSK ACCORDING TO THE STUDY OF THE DYNAMICS OF HOSPITAL MORBIDITY OF THE POPULATION AS A RESULT OF ACUTE POISONING AND EFFECTS OF TOXIC SUBSTANCES

City Clinical Emergency Hospital N. 1, 644112, Omsk, Russian Federation

The article is devoted to study of the dynamics of hospital morbidity of the population of Omsk as a result of acute poisoning and effects of toxic substances in 2011-2017. The data used were obtained from the summary records of the Department of acute poisoning. The mathematical processing of the material has been carried out in the recalculation of 100 thousand of the corresponding population. The statistical processing of the material used traditional methods for calculating extensive and intensive indicators, the average error of the indicator, and the reliability of differences in the indicator of the Student's t-criteria. During the period from 2011 to 2017 in Omsk there was a decrease in the level of hospital morbidity of the population as a result of acute poisoning and exposure to toxic substances by 4.5%. The rate of hospitalization among men was significantly higher than that among the female population by an average of 3.3 times. The toxicological situation has significantly changed, manifested by a statistically significant increase in the number of poisonings with synthetic psychoactive substances, while at the same time a statistically significant decrease in the level of hospital morbidity in alcoholic, medicinal, narcotic toxic effects, poisoning with corrosive poisons, pesticides, industrial and non-lubricated poisons. Information on the dynamics of the level of hospital morbidity of the population as a result of acute poisoning and exposure to toxic substances in Omsk for the period from 2011 to 2017 allows to determine the guidelines for organizational measures in the context of medical care to victims of this pathology, as well as directions for preventive work in the field of chemical safety of the population.

Keywords: acute poisoning, exposure to toxic substances, hospital morbidity.

Переработанный материал поступил в редакцию 09.11.2018 г.

УДК 547.22 : 615.099 : 616.24-005.98

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЁКА ЛЁГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ПРОДУКТОВ ПИРОЛИЗА ХЛОРИРОВАННОГО ПАРАФИНА

П.Г. Толкач¹, В.А. Башарин¹,
С.В. Ченур²

¹ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
МО РФ, 191044, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация
²ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, 195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В проведенном исследовании на лабораторных животных (крысах) моделировали токсический отёк лёгких (ТОЛ) ингаляцией продуктов пиролиза хлорированного парафина-70 (ХП-70). Среднелетальная доза ХП-70, сжигаемого при температуре 280÷350°C в течение 3 мин, составляет 8,1±0,9 г и обеспечивает концентрацию хлороводорода (HCl) в камере на уровне 7325 [5850;8460] ppm. В данных условиях воздействие в течение 30 мин приводило к увеличению лёгочного коэффициента (ЛК) лабораторных животных через 24 ч после отравления. Диагноз ТОЛ подтверждали гистологически по признакам интерстициального и альвеолярного отёка, а также по артериальной гипоксемии (ИО = 204,5 [180; 228]), свидетельствующей о дыхательной недостаточности. Гибель животных регистрировали с 3 сут после аппликации продуктов пиролиза ХП-70. Созданная экспериментальная модель ТОЛ может быть использована для поиска средств патогенетической терапии отравлений пульмонотоксикантами.

Ключевые слова: хлорированный парафин, пиролиз, хлороводород, токсический отёк лёгких, лёгочный коэффициент.

Введение. В современном мире неуклонно растёт объём производства продукции из различных хлорсодержащих полимерных материалов, которая пользуется высоким спросом, что обусловлено её дешевизной, высокой стойкостью и прочностью. При пиролизе таких материалов, в окружающую среду выделяется большое количество разнообразных токсических веществ. Например, основной реакцией пиролиза ПВХ, при температуре 220°C, является дегидрохлорирование, при этом образовавшийся HCl составляет около 96÷99,2% среди газообразных продуктов горения [1]. Ингаляция образовавшегося на пожаре HCl в комбинации с другими продуктами горения может оказывать пульмонотоксическое действие и приводить к развитию у пострадавших острого респираторного дистресс-синдрома, который может проявляться в виде клинической картины ТОЛ [2]. В чрезвычайных ситуациях, сопровождающихся воздействием токсичных продуктов горения на организм человека, предотвратить гибель от ТОЛ может

только немедленная медицинская помощь, тем не менее, эффективных методов предупреждения и лечения ТОЛ до настоящего времени не разработано [3]. Для поиска средств терапии необходимы адекватные экспериментальные модели на лабораторных животных [4]. Наиболее часто в качестве модельных токсикантов для воспроизведения токсического отёка лёгких используют фосген и диоксид азота [3]. Тем не менее, в условиях пожара, основная доля веществ пульмонотоксического действия, образовавшихся в результате пиролиза современных хлорсодержащих полимерных материалов, приходится на HCl [1], в том числе в комбинации с другими токсичными продуктами. Поэтому для наиболее точного моделирования ТОЛ на животных необходимо комбинированное воздействие продуктов пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов. В качестве материала для пиролиза может быть использован хлорированный парафин, используемый в качестве пластификатора и антипирена.

Толкач Павел Геннадьевич (Tolkach Pavel Gennad'evich), кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, pgtolkach@gmail.com

Башарин Вадим Александрович (Basharin Vadim Alexandrovich), доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, basharin@mail.ru

Ченур Сергей Викторович (Chenur Sergej Viktorovich), доктор медицинских наук, профессор, начальник ФГБУ Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ, svch-spb@mail.ru

Цель нашего исследования состояла в создании экспериментальной модели токсического отёка лёгких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза хлорированного парафина.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование выполнено на лабораторных крысах-самцах. При проведении экспериментов выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных.

Статическую ингаляционную аппликацию токсикантов осуществляли в герметичной камере объёмом 0,1 м³. В качестве исходного материала для термической деструкции использовали парафин хлорированный марки Carbochlor 70, с массовым содержанием хлора – 71,3%. Термическое разложение ХП-70 проводили в камере для пиролиза при температуре 280÷350°С в течение 3 мин. Образовавшиеся продукты пиролиза ХП-70 посредством естественной конвекции поступали в ингаляционную камеру, в которую помещали лабораторных животных. Содержание HCl, фосгена, оксида углерода (CO), кислорода (O₂) в ингаляционной камере определяли при помощи газоанализаторов Porta Sens II (США) и ДАХ-М (Россия). Время воздействия с момента начала пиролиза ХП-70 составляло 30 мин.

После окончания интоксикации крыс извлекали из ингаляционной камеры и дышали атмосферным воздухом. Наблюдение за животными осуществляли в течение 7 сут. Содержание карбоксигемоглобина в крови лабораторных животных определяли спектрофотометрическим методом непосредственно после окончания интоксикации. Легочной коэффициент (ЛК) определяли у погибших и выведенных из эксперимента животных через 9, 24 ч, 2, 3 и 7 сут после аппликации токсикантов. На 3 сут после воздействия у лабораторных животных при помощи анализатора газов крови i-STAT Analyzer MN: 300-G (США) определяли парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂), рассчитывали индекс оксигенации (ИО). На 3 сут после интоксикации у выведенных из эксперимента животных извлекали лёгкие для дальнейшего гистологического исследования. Препараты готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование микропрепаратов проводили при помощи светооптического микроскопа МИКМЕД-6 («Аналит-Нева», Россия) при увеличении × 200. Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные, распределённые по закону отличного от нормального, анализировали при помощи непараметрического критерия Краскела-Уолиса

и критерия Ньюмана-Кейлса для множественных попарных сравнений. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Интенсивное термическое разложение ХП-70 начиналось при увеличении температуры в камере для пиролиза свыше 120°С и сопровождалось поступлением белого дыма в ингаляционную камеру. Концентрацию HCl в ингаляционной камере определяли каждые три минуты. Во всех проведённых экспериментах после окончания пиролиза отмечали линейную зависимость снижения содержания HCl в ингаляционной камере, поэтому для описания концентрации хлороводорода использовали его медианное значение. Содержание CO в ингаляционной камере не превышало 184 [170;200] ppm., фосген в ингаляционной камере обнаружен не был. При одновременном нахождении в ингаляционной камере пяти крыс концентрация кислорода в течение 30 мин воздействия снижалась не более чем на 0,7 %.

В качестве токсикометрического показателя использовали массу вещества (ХП-70), продукты термодеструкции которого приводили к 50 % гибели животных (LD₅₀ ХП-70). Было показано, что в данных условиях эксперимента LD₅₀ ХП-70 для крыс по критерию семисуточной выживаемости составляла 8,1±0,9 г, при этом концентрация HCl составляла 7325 [5850;8460] ppm. В дальнейших экспериментах использовали навеску ХП-70, соответствующую LD₅₀.

После окончания пиролиза, во время интоксикации у животных отмечали снижение двигательной активности, обильное истечение жидкости из полости носа и рта, отёк век, блефароспазм, дыхание было редкое (ЧД = 31 [28;33] / мин), поверхностное, неравномерное. Содержание карбоксигемоглобина в крови крыс после извлечения из камеры составляло 28 [26;31] %. Во время наблюдения за животными отмечали снижение двигательной активности, уменьшение потребления воды и пищи. Дыхание было поверхностным, отмечены свистящие хрипы. Гибель животных регистрировали с 3 сут после окончания интоксикации.

Для количественной оценки отёка лёгких определяли содержание внесосудистой воды лёгких путём измерения ЛК. При анализе динамики ЛК было обнаружено бимодальное распределение признака у погибших животных и животных, выживших к 7 сут и затем выведенных из эксперимента. В связи с этим для интерпретации полученных результатов и их правильного статистического анализа было сформировано две подгруппы (ЛК у погибших животных и ЛК у животных, выведенных из эксперимента) (рис. 1).

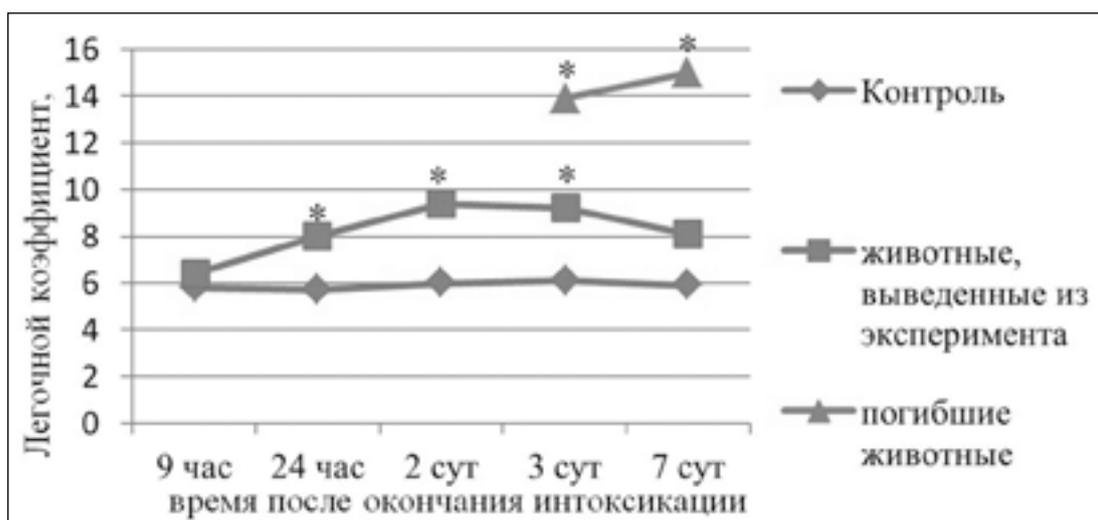


Рис.1. Динамика легочного коэффициента у лабораторных животных в различные сроки после интоксикации продуктами пиролиза ХП-70.

Примечание: - «*» – различия значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$), в каждой группе ($n=5$).

На гистологических препаратах лёгких крыс, подвергшихся воздействию продуктов пиролиза ХП-70 (рис. 2) отмечали утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие капилляров. Полости альвеол были заполнены гомогенным эозинофильным трансудатом, содержащим альвеолярные макрофаги, эритроциты, десквамированный эпителий.

При анализе PaO_2 у отравленных животных на 3 сут после интоксикации отмечали его снижение до 43 [38;48] мм рт.ст. (в контроле PaO_2 – 80 [76;84] мм рт.ст.). Таким образом, индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) составлял 204,5 [180; 228].

В проведённом исследовании была разработана экспериментальная модель ТОЛ у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза ХП-70. Хлорированный парафин был выбран в качестве модельного материала для пиролиза по двум причинам, во-первых он широко используется в качестве пластификатора и антипирена, во-вторых, он содержит до 70 % хлора, что позволяет получить высокий выход газообразного HCl при его нагревании более 120°C. При анализе пробы газовой смеси, полученной из ингаляционной камеры было обнаружено большое количество HCl (более 7000 ppm), незначительное количество CO. Содержание O_2 в ингаляционной камере снижалось не более чем на 0,7%, что позволяет исключить развитие у лабораторных животных гипоксической гипоксии.

Хлороводород, попадая в дыхательные пути, взаимодействует с водой слизистых оболочек и превращается в соляную и хлорноватистую кислоты, что приводит к резкому изменению pH среды и денатурации макромолекул [5]. Хлорноватистая кислота образует в цитозоле кле-

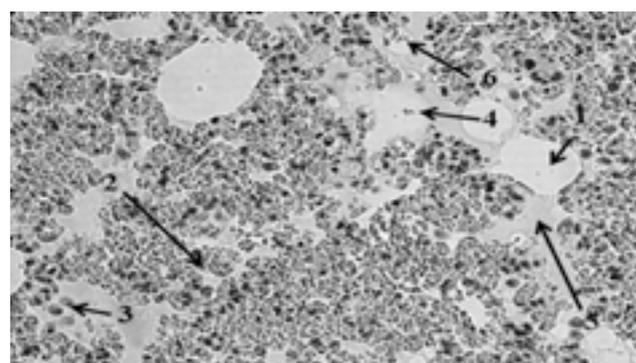


Рис. 2. Лёгкое крысы на 3 сут после воздействия продуктов пиролиза ХП-70, окраска гематоксилином и эозином, х 200. 1. Полость альвеолы. 2. Полнокровный лёгочный сосуд. 3. Альвеолярный макрофаг. 4. Десквамированный эпителий в просвете альвеолы. 5. Трансудат в просвете альвеолы. 6. Выход эритроцитов в альвеолы.

ток хлорамины, имеющие достаточно высокую биологическую активность, может взаимодействовать с ненасыщенными связями фрагментов жирных кислот фосфолипидов и образовывать пероксиды, блокировать сульфгидрильные группы белков, активировать процессы образования свободных радикалов. Данные патогенетические механизмы приводят к развитию химического ожога дыхательных путей [6], повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны и развитию ТОЛ [5, 7].

Количественно отёк измеряли по содержанию внесосудистой воде лёгких, содержание которой косвенно оценивали по величине легочного коэффициента. При увеличении внесосудистой воды лёгких более чем на 100 % происходит форми-

рование отёка лёгких [8]. В нашем исследовании повреждение лёгких у всех животных регистрировали уже через 24 часа после интоксикации, оно достигало максимума на 2 сут эксперимента. Повреждение сопровождалось артериальной гипоксемией (ИО = 204,5 [180; 228]). Тем не менее, артериальная гипоксемия, обусловленная нарушением диффузии кислорода через повреждённую АКМ не приводила к непосредственной гибели животных. Первые летальные исходы у животных развивались только с 3 сут после интоксикации. Вероятно, повреждение лёгких приводило к изменению метаболизма с активацией компенсаторных механизмов, достаточное функ-

ционирование которых способствовало выживанию части животных и снижению у них ЛК на 7 сут после интоксикации. У животных при срыве компенсаторных механизмов отмечали нарастающие повреждения лёгких, о чём свидетельствует повышение ЛК у погибших крыс.

Заключение. Таким образом, в результате проведённого исследования была создана экспериментальная модель токсического отёка лёгких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза ХП-70, которая может быть использована для поиска средств патогенетической терапии данного патологического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мадорский С. Термическое разложение органических полимеров : пер. с англ. / под. ред. С.Р. Рафикова. - М.: Мир, 1967.
2. Полозова Е.В., Шилов В.В., Шлык И.В. Динамика морфологических изменений трахеобронхиального дерева у больных с острыми отравлениями угарным газом, осложненными термическим поражением дыхательных путей. Медицина труда и промышлен-

ная экология. 2015; (2): 12-5.
3. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отёк лёгких: патогенез, моделирование, методология изучения. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009; 6 (2): 3-54.
4. Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А., Никифоров А.С., Фатеев И.В., Арутюнян А.А. Особенности экспериментального моделирования соматиче-

ских и неврологических заболеваний для оценки эффективности лекарственных препаратов. Биомедицина. 2012; 1 (1): 16-8.
5. White C.V., Martin J.G. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity an experience in animal. Proceeding of the American thoracic society. 2010; 7 (4): 257-63.
6. De Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing

or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? Clinical Toxicology. 2011; 49: 61-71.
7. Alarie Y. Toxicity of fire smoke. Critical review toxicology. 2002; 32 (4): 259-89.
8. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. Отёк лёгких: классификация, механизмы развития, диагностика. Общая реаниматология. 2009; 1: 83-8.

REFERENCES:

1. Madorskij S. The thermal decomposition of organic polymers : per. s. angl. / pod. red. S.R. Rafikova. - M.:Mir. 19(in Russian).
2. Polozova E.V., Shilov V.V., Shlyk I.V. Dynamics of morphological changes of the three-archonchial tree in patients with acute carbon monoxide poisoning with an especial thermal injury of the respiratory tract. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2015; (2):

12-(in Russian).
3. Torkunov P.A., Shabanov P.D. Pulmonary edema: pathogenesis, modeling, methodology for studying // Obzory po klincheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2009; 6 (2): 3-(in Russian).
4. Chepur S.V., Bykov V.N., Yudin M.A., Nikiforov A.S., Fateev I.V., Arutyunyan A.A. The features of experimental modeling of somatic and neurological

diseases for evaluation of the effectiveness of drugs // Biomedicine. 2012; 1 (1): 16-(in Russian).
5. White C.V., Martin J.G. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity an experience in animal. Proceeding of the American thoracic society. 2010; 7 (4): 257-63.
6. De Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing

caused by inhalation of chemical agents? Clinical Toxicology. 2011; 49: 61-71.
7. Alarie Y. Toxicity of fire smoke. Critical review toxicology. 2002; 32 (4): 259-89.
8. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. Pulmonary edema: klassifikation, mechanism of development, diagnosis // Obshchaya reanimatologiya. 2009; 1: 83-(in Russian).

P.G. Tolkach¹, V.A. Basharin¹, S.V. Chepur²

TOXIC PULMONARY EDEMA BY INHALATION OF PYROLYSIS PRODUCTS OF CHLORINATED PARAFFIN-70 IN RATS

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, 194044, Saint-Petersburg, Russian Federation

²State Scientific Research Institute of the Military Medicine, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

In the study conducted on laboratory animals (rats) toxic pulmonary edema (TPE) was simulated by inhalation of pyrolysis products of chlorinated paraffin-70 (CP-70). The average-lethal dose of CP-70 burned at 280 ÷ 350 °C for 3 minutes is 8.1 ± 0.9 g and provides a concentration of hydrogen chloride (HCl) in the chamber at the level of 7325 [5850; 8460] ppm. Under these conditions exposure for 30 minutes led to an increase in the pulmonary rate (LC) in laboratory animals 24 hours after poisoning. The diagnosis of TPE was confirmed histologically by the signs of interstitial and alveolar edema, as well as arterial hypoxemia (TI = 204.5 [180; 228]) indicating respiratory failure. The death of animals was recorded 3 days after application of the pyrolysis products of CP-70. The simulated experimental TPE model can be used to search for the means of pathogenetic therapy of pulmonary toxicants poisoning.

Keywords: chlorinated paraffin, pyrolysis, hydrogen chloride, toxic pulmonary edema, pulmonary rate.

Материал поступил в редакцию 22.06.2018 г.

УДК 615.09 : 615.33

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕМЕТИОНИНА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

К.И. Усов¹, Т.А. Гуськова², Г.Г. Юшков¹,
Л.П. Гришина³, А.С. Гуцин⁴

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

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

³ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», 664079, г. Иркутск, Российская Федерация

⁴АО «Фармасинтез» Иркутск, 664007, г. Иркутск, Российская Федерация

Статья содержит результаты экспериментальных токсикологических исследований к обоснованию применения адеметионина в терапии сопровождения, с целью предупреждения токсических поражений печени при применении противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: гепатотоксичность, побочные реакции, гепатопротектор, адеметионин, противотуберкулезные препараты, изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, химиотерапия, терапия сопровождения.

Введение. Одним из нежелательных эффектов в ряду осложнений при химиотерапии туберкулеза легких являются побочные реакции, обусловленные гепатотоксичностью многих противотуберкулезных препаратов (ПТП), частота проявления которой варьирует от 6 до 86 % [1-5, 8-9]. Среди причин относительно нечастых летальных исходов, обусловленных применением ПТП, преобладают лекарственные поражения печени [1]. Это связано с тем, что в печени осуществляется метаболическая трансформация большинства ПТП, в частности, гепатотоксичностью обладают рифампицин, изониазид, пиразинамид, этионамид – препараты I ряда, протионамид, аминосалициловая кислота, применяемая в РФ под названием ПАСК [4, 6-7].

Проявление гепатотоксичности при поликомпонентной химиотерапии ПТП является одной из главных причин низкой эффективности и плохой переносимости лечения, наряду с нарастаю-

щей устойчивостью возбудителя к ПТП и низкой комплаентностью больных. Отмена ПТП в связи с проявлением нежелательных побочных реакций производится у 20-91 % больных туберкулезом, в результате чего возрастает риск сохранения активной популяции возбудителя, быстрее формируется его устойчивость к проводимой терапии [8-10].

Таким образом, лекарственное поражение печени, вызванное применением ПТП, при поликомпонентной химиотерапии туберкулеза, представляет собой весьма значительную и актуальную проблему для лекарственной токсикологии, рациональной фармакотерапии, фтизиатрии, которая требует консолидации в направлении поиска и разработки новых подходов к обоснованию терапии сопровождения с применением оптимальных гепатопротекторов, основной целью которой является предупреждение подобного рода осложнений на фоне химиотерапии туберкулеза.

Усов Константин Ильич (Usov Konstantin Ilich), кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», konstausov@yandex.ru
Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatyana Anatolevna), заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Председателя Всероссийской общественной организации токсикологов, ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, tagus@rambler.ru

Юшков Геннадий Георгиевич (Jushkov Gennadij Georgievich), кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», prof_ushkov@mail.ru
Гришина Людмила Петровна (Lyudmila Petrovna Grichina), кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом высшей категории, начальник ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», grishina12@yandex.ru

Гуцин Александр Сергеевич (Guschin Aleksandr Sergeevich), кандидат медицинских наук, доцент, советник отдела науки АО «Фармасинтез», guschin@pharmasyntez.com

Сегодня одним из наиболее эффективных и безопасных по клиническим данным гепатопротекторов является – адеметионин (АМ), представленный в России под торговыми наименованиями: «Гептрал®» или «Гептор®». По химической природе АМ относится к аминокислотам и их производным, АМ выполняет важнейшую роль в реакциях трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования, участвует в метаболизме ряда ксенобиотиков, в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений [11-12, 17-19].

Цель исследования. Экспериментально обосновать использование АМ в терапии сопровождаемая для предупреждения развития гепатотоксических реакций при введении лабораторным животным противотуберкулезных препаратов, обладающих гепатотоксичностью [4, 6-7].

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах 4 месячного возраста, массой 180-200 г. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария), ветеринарное удостоверение 238 № 0019817. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями [15, 16] по работе с экспериментальными животными и разрешены локальным этическим комитетом.

В экспериментах использовали ПТП: изониазид®, рифампицин®, пиразинамид® и АМ – гепатопротектор Гептор® (МНН – адеметионин). Препараты вводили в желудок с помощью металлического атравматичного зонда. Содержимое капсул и таблетки растирали в ступке и вводили в виде суспензии в дистиллированной воде. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл, максимальная продолжительность ежедневного введения не более 60 суток, в зависимости от схемы введения.

Дозу вводимого препарата определяли для каждого животного в мг/кг массы тела по действующему веществу. Все животные были разделены на 4 группы. Первой группе животных ПТП вводили до появления признаков гепатотоксичности, после чего ПТП отменяли и на следующие сутки вводили гепатопротектор. Второй группе гепатопротектор вводили вместе с ПТП с начала эксперимента. Третья группа крыс получала только АМ. Четвертой группе крыс ежедневно вводили только питьевую воду, предварительно прокипяченную и охлажденную в течение 30 минут.

ПТП вводили животным ежедневно в утренние часы в дозах, значительно превышающих максимальные суточные дозы (МСД) для человека. Изониазид вводили в дозе 120 мг/кг (1/10 от DL_{50}), что в 21 раз превышает МСД, пиразинамид – в дозе 190 мг/кг (1/20 от DL_{50}), что в 7 раз превышает

МСД, рифампицин – в дозе 634 мг/кг (1/30 от DL_{50}), что в 60 раз превышает МСД. Токсические дозы ПТП использованы с целью моделирования процесса развития гепатотоксических реакций (лекарственного осложнения) у подопытных крыс. Токсические дозы ПТП использованы с целью моделирования гепатотоксических реакций (лекарственного осложнения) у подопытных крыс.

Гепатопротекторное средство – АМ во всех подопытных группах применяли в дозе 120 мг/кг. Выбор дозы АМ 120 мг/кг был обоснован раннее проведенным исследованием эффективности АМ [18], в дозах 105 мг/кг и 161 мг/кг при поражении печени крыс ПТП. Введение АМ осуществляли за 2 часа до введения ПТП. В контрольной группе животные ежедневно получали только дистиллированную воду в объеме 12,5 мл/кг.

Диагностика гепатотоксических реакций, после введения ПТП, включала следующие приёмы – ежедневный учёт общего состояния животного: внешний вид, особенности поведения, мониторинг группового потребления корма и потребления воды (в % по отношению к группе динамического контроля), консистенции каловых масс и их цвет, цвет и прозрачность мочи [4]. Определяли температуру тела животного, с использованием инфракрасного, бесконтактного, цифрового ветеринарного термометра «Termoscan» (Китай), путем наведения сканирующего лазерного луча на анальное отверстие крыс, на расстоянии 5 см от него, каждое измерение повторяли 3 раза с временным интервалом между измерениями 1 минута. В сыворотке крови, полученной при декапитации подопытного животного, определяли содержание ферментов: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазу, урканиназу, щелочную фосфатазу, фосфолипазу А [20]; из клинически значимых биохимических показателей определяли: общий белок, общий холестерин, общий и прямой билирубин, глюкозу; 3) активность АЛТ и АСТ [22], содержание гликогена определяли микрометодом [23] в гомогенизированной ткани печени с последующим определением оптической плотности на спектрофотометре СФ-26 (Россия) и расчетом концентрации в мкмоль/л. Величины биохимических показателей определяли с использованием биохимического анализатора FP-901M (Labsystems, Финляндия) и стандартных наборов реактивов, согласно приложенным к ним инструкциям.

В параллельных группах животных – опыта и динамического контроля, осуществляли нагрузочные диагностические пробы – гексобарбиталовую, путем внутрибрюшинного введения 2 % раствора гексенала в дозе 60 мг/кг и бромсульфалеиновую, путем внутривенного введения 5 %

раствора бромсульфалеина в дозе 20 мг/кг в боковую хвостовую вену крыс. Эти группы были созданы для исключения влияния вводимого, с диагностической целью, бромсульфалеина и гексенала на оцениваемые лабораторные, биохимические и морфологические показатели.

Проводили аутопсию с макроскопической оценкой печени: внешний вид, цвет, консистенция (плотность), состояние переднего края. Одновременно определяли относительную массу печени в виде коэффициента (отношение массы печени в мг к массе тела в г). Гистологическое исследование образцов печени включало морфометрию. Состояние печени оценивали по объемной доле гепатоцитов в поле зрения, а степень дистрофических изменений в них – в баллах: 4 балла более 70 % пространства заполнено вакуолями, 3 балла от 70 до 50 %, 2 балла от 50 до 25 % и 1 балл от 25 % и менее [5].

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2010, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2010 (Microsoft Co., США); правообладатель лицензии ФГБОУ

ВПО «Ангарский государственный технический университет». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m), производили оценку значимости различий средних величин по t-критерию. Достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$. Методики расчета величин соответствуют требованиям, изложенным в руководстве по математической статистике для медико-биологических исследований [23].

Результаты и обсуждение. К концу 1 суток после первого введения ПТП у подопытных крыс наблюдались признаки развития диареи: консистенция кала была мягкая и влажная, размер фекалий уменьшен в 2 раза, при этом форма кала была сформирована, плавучесть отсутствовала, У животных фекалии и моча были окрашены в краснокирпичный цвет (цвет обусловлен введением рифампицина). Через 3-4 дня от начала введения препаратов окрашивались и выступающие части тела животных: ушные раковины, лапки, хвост, что свидетельствовало о признаках развития материальной кумуляции [24], это подтверждалось и окраской внутренних органов при аутопсии подопытных крыс на 30 и 60 сутки эксперимента. У 20 % крыс, получавших ПТП с АМ,

Таблица 1

Содержание гликогена в гомогенизированных тканях печени и уровень глюкозы в сыворотке крови крыс получавших ПТП с АМ и без него (n = 120)

Препараты и продолжительность их ежедневного введения	Сроки регистрации показателя	Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л	Гликоген в гомогенизированных тканях печени мкмоль/г
ПТП без АМ (1-30 сутки) АМ после отмены ПТП (31-60 сутки)	3 сутки	9,2 ± 2,1*	93,1 ± 1,9*
	30 сутки	2,1 ± 0,7*	40,4 ± 2,6***
	60 сутки	3,9 ± 2,2	89,2 ± 2,8**
ПТП с АМ (1-60 сутки)	3 сутки	6,6 ± 1,2	98,6 ± 2,8
	30 сутки	3,7 ± 0,5	79,7 ± 3,1***
	60 сутки	2,6 ± 0,5	72,8 ± 3,8***
АМ (1-60 сутки)	3 сутки	4,2 ± 0,8	104,2 ± 3,4
	30 сутки	4,5 ± 1,1	110,8 ± 4,2
	60 сутки	4,8 ± 1,1	131,1 ± 6,0**
Динамический контроль	3 сутки	3,8 ± 1,1	102,1 ± 2,9
	30 сутки	4,6 ± 1,0	105,5 ± 1,8
	60 сутки	4,4 ± 1,3	108,9 ± 3,6

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

признаки диареи проявлялись на 2-4 сутки введения препаратов, а у 35% животных в группе – на 53-60 сутки. Только для крыс, получавших ПТП без АМ, начиная с 11 суток эксперимента, наблюдался альтернанс фрагментарного проявления признаков диареи и обстипации, характеризующийся сменой признаков проявления каждые 2-4 дня. На 22 сутки применения препаратов групповое суточное потребление корма снижалось на 74% по сравнению с группой динамического контроля и на 52% по сравнению с подопытной группой крыс, получавшей ПТП с АМ. Отмечено снижение группового потребления питьевой воды, к 30 суткам оно составило 81% (только ПТП) и на 12% (ПТП + АМ). К 30 суткам на фоне снижения потребления воды и корма наблюдалось достоверное снижение массы тела на 47% у крыс, получавших ПТП и 21% у крыс, получавших ПТП с АМ. На фоне вышеперечисленных реакций на вводимые ПТП наблюдалось повышение уровня глюкозы в крови на 3 сутки эксперимента и понижение содержания гликогена в печени крыс на 30 и 60 сутки эксперимента (табл. 1). На фоне снижения гликогена в печени при оценке неврологического статуса у крыс из первой и второй подопытной групп визуально, при пальпаторном обследовании, установлена мышечная гипотония, животные были вялые, малоподвижные, но при этом синкинезии и защитные рефлексы у крыс соответствовали норме.

Проявление диспепсической медикаментозной диареи у 70 % подопытных крыс, получавших

только ПТП, без АМ, по времени проявления совпадало с эпизодическим проявлением субфебрилитета. В период с 28-33 сутки введения препаратов у 40% крыс было выявлено развитие гипертермии ($38,8 \pm 0,2$ – опыт; $36,3 \pm 0,1$ – динамический контроль, 30 сутки эксперимента, при $p < 0,001$). Для крыс получавших ПТП и последовательно АМ, субфебрилитет наблюдался только у 20% подопытных животных на 54-60 сутки.

Наряду с гипертермией у подопытных крыс, регистрировали повышение степени ретенции бромсульфалеина и увеличение продолжительности гексеналового сна на 30 и 60 сутки эксперимента, что свидетельствовало о нарушении детоксицирующей функции печени (табл. 2).

Определение содержания АЛТ, АСТ в сыворотке крови показало, что к 30 суткам у подопытных крыс, получавших ПТП без гепатопротектора, содержание этих ферментов повышалась в 3 раза, при этом их активность в гомогенатах печени была снижена на 85% и 63%, соответственно, по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями для лечения туберкулеза в России [21] определяемое повышение содержания трансфераз крови (АЛТ, АСТ) в три и более раз по результатам клинического биохимического анализа крови больного является основанием для отмены гепатотоксичных ПТП, или полного прекращения химиотерапии туберкулеза с отменой всех применяемых ПТП. У крыс, получавших гепатопротектор вместе с ПТП в течение

Таблица 2

Бромсульфалеиновая и гексобарбиталовая проба при лекарственном поражении печени крыс ПТП с АМ и без него (n = 160)

Препараты и продолжительность их ежедневного введения	Сроки регистрации показателей	Бромсульфалеиновая проба, мкг/мл ($M \pm m$)	Продолжительность гексеналового сна, минуты ($M \pm m$)
ПТП без АМ (1-30 сутки) АМ после отмены ПТП (31-60 сутки)	30 сутки	$22,5 \pm 0,92^{***}$	$69,2 \pm 0,9^{***}$
	60 сутки	$19,5 \pm 0,84^{**}$	$54,2 \pm 0,8^{***}$
ПТП с АМ (1-60 сутки)	30 сутки	$16,2 \pm 0,61$	$42,8 \pm 1,9^*$
	60 сутки	$17,8 \pm 0,57$	$43,0 \pm 0,7^{**}$
АМ (1-60 сутки)	30 сутки	$14,5 \pm 0,83$	$37,9 \pm 0,7$
	60 сутки	$15,0 \pm 0,76$	$38,2 \pm 0,6$
Динамический контроль	30 сутки	$14,8 \pm 0,84$	$38,0 \pm 0,5$
	60 сутки	$14,2 \pm 0,72$	$38,4 \pm 0,8$

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика АЛТ и АСТ у крыс при лекарственном поражении печени крыс ПТП с АМ и без него (n = 120)

Определяемые показатели	Препараты и продолжительность их приема	Сроки регистрации показателей		
		3 сутки	30 сутки	60 сутки
АЛТ, содержание в сыворотке крови, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	87,6 ± 0,5***	191,2 ± 6,6***	136,0 ± 5,2***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	67,2 ± 2,1*	71,2 ± 4,1*	79,6 ± 3,9**
	АМ, с 1-60 сутки	60,9 ± 0,7	59,2 ± 1,8	62,2 ± 3,4
	Динамический контроль	61,2 ± 1,5	61,8 ± 2,0	66,2 ± 1,9
АЛТ, активность в печени, мкмоль/мл на 1 мг белка в час	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	7,2 ± 1,3	5,3 ± 0,4***	6,2 ± 0,8**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	9,0 ± 0,4	8,4 ± 0,5	7,1 ± 0,7*
	АМ, с 1-60 сутки	9,7 ± 0,7	9,6 ± 0,9	10,1 ± 1,2
	Динамический контроль	9,5 ± 1,1	9,8 ± 0,7	9,1 ± 0,5
АСТ, содержание в сыворотке крови, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	68,2 ± 2,2*	172,4 ± 13,2***	129,2 ± 7,3***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	56,7 ± 6,0	64,9 ± 4,1	71,2 ± 3,7*
	АМ, с 1-60 сутки	55,2 ± 2,9	52,8 ± 2,7	57,1 ± 5,1
	Динамический контроль	57,2 ± 4,2	55,0 ± 3,3	58,4 ± 3,2
АСТ, активность в печени мкмоль/мл на 1 мг белка в час	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	4,7 ± 0,3	3,8 ± 0,2***	1,7 ± 0,2***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	4,9 ± 0,4	5,1 ± 0,3*	3,8 ± 0,4*
	АМ, с 1-60 сутки	5,9 ± 0,3	5,4 ± 0,4	6,6 ± 0,2
	Динамический контроль	5,2 ± 0,2	6,2 ± 0,3	5,9 ± 0,6

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

всего эксперимента, содержание АЛТ, АСТ в сыворотке крови повышалось лишь на 15 % и 18 % соответственно, по сравнению с группой динамического контроля, что позволило продолжить введение ПТП с применением АМ, до 60 суток. Для подопытных крыс, получавших только ПТП с 1-30 сутки, было принято решение с 31 суток эксперимента отменить введение ПТП из-за высокой вероятности наступления биологической смерти подопытных крыс, как следствия развития тяжелого и необратимого лекарственного осложнения.

Изучение динамики других определяемых биохимических показателей в сыворотке крови (табл. 4), свидетельствовало, что совместное применение ПТП с АМ снижает гепатотоксичность ПТП. Так как к 30 суткам эксперимента из определяемых показателей достоверные отличия по отношению к группе динамического контроля были получены только по показателю: уроганиназа, общий и прямой билирубин, общий белок. При этом процент понижения показателей по отношению к данным полученным у подопытной группы получавшей только

Таблица 4

Биохимические показатели при лекарственном поражении печени крыс ПТП с АМ и без него, в сыворотке крови (n = 120)

Определяемые показатели	Препараты и продолжительность их приема	Сроки регистрации показателей		
		3 сутки	30 сутки	60 сутки
Гамма-глутамил-транспептидаза, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	143,2 ± 21,8*	42,2 ± 9,8*	48,3 ± 6,2*
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	92,2 ± 9,2	65,2 ± 8,6	56,9 ± 4,8*
	АМ, с 1-60 сутки	77,1 ± 12,6	78,5 ± 8,2	80,1 ± 12,0
	Динамический контроль	80,8 ± 14,2	82,8 ± 13,9	79,7 ± 10,3
Уроканиназа, мкмоль/мл на 100 мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	3,2 ± 0,64***	8,7 ± 1,33***	4,2 ± 0,71***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	1,8 ± 0,24*	2,8 ± 0,34***	3,2 ± 0,77*
	АМ, с 1-60 сутки	1,1 ± 0,08	1,1 ± 0,18	1,3 ± 0,12
	Динамический контроль	1,0 ± 0,16	0,9 ± 0,14	1,2 ± 0,21
Фосфолипаза А, мкг/мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	0,83 ± 0,25	3,10 ± 0,17***	2,04 ± 0,14**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	0,88 ± 0,11	1,26 ± 0,21	1,71 ± 0,18*
	АМ, с 1-60 сутки	0,74 ± 0,16	0,79 ± 0,23	0,80 ± 0,15
	Динамический контроль	0,91 ± 0,19	0,86 ± 0,17	0,83 ± 0,31
Щелочная фосфатаза, Ед/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	346 ± 13,1	424 ± 16,2***	391 ± 7,2***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	333 ± 10,2	348 ± 9,4	377 ± 11,1**
	АМ, с 1-60 сутки	311 ± 12,7	305 ± 10,0	314 ± 11,9
	Динамический контроль	322 ± 12,2	330 ± 14,5	326 ± 9,1
Билирубин общий, ммоль/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	8,7 ± 0,06***	11,1 ± 0,09***	9,1 ± 0,11***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	8,3 ± 0,08*	8,8 ± 0,07***	9,3 ± 0,03***
	АМ, с 1-60 сутки	8,0 ± 0,04	8,2 ± 0,03*	8,2 ± 0,09
	Динамический контроль	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,03	8,2 ± 0,05

Билирубин прямой, ммоль/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	2,90 ± 0,07	4,21 ± 0,12***	3,21 ± 0,07*
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	2,74 ± 0,11	3,06 ± 0,08*	3,40 ± 0,09**
	АМ, с 1-60 сутки	2,64 ± 0,05	2,74 ± 0,14	2,76 ± 0,03
	Динамический контроль	2,71 ± 0,12	2,78 ± 0,09	2,80 ± 0,15
Холестерин общий, ммоль/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	2,07 ± 0,15	4,31 ± 0,31***	2,82 ± 0,38*
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	2,09 ± 0,28	2,12 ± 0,16	2,41 ± 0,22
	АМ, с 1-60 сутки	1,72 ± 0,19	1,81 ± 0,23	1,76 ± 0,18
	Динамический контроль	1,68 ± 0,21	1,72 ± 0,16	1,94 ± 0,19
Общий белок, г/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	74,2 ± 0,6*	95,2 ± 0,5***	88,2 ± 0,5**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	75,8 ± 1,1	82,2 ± 0,6*	83,0 ± 0,8
	АМ, с 1-60 сутки	78,2 ± 0,8	77,0 ± 1,0	79,2 ± 0,4
	Динамический контроль	77,8 ± 0,9	79,1 ± 0,5	81,2 ± 1,0

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Таблица 5

Массовый коэффициент печени крыс и показатели морфометрии лекарственного поражения печени ПТП с АМ и без него (n = 80)

Препараты и продолжительность их ежедневного введения	Сроки регистрации показателей	Массовый коэффициент печени, г / 1 кг веса тела	Объемная доля дистрофических изменений гепатоцитов, %	Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов, балл
ПТП без АМ (1-30 сутки) АМ после отмены ПТП (31-60 сутки)	30 сутки	61,3 ± 0,2***	74,6 ± 3,1***	3,82 ± 0,13***
	60 сутки	54,4 ± 0,2***	69,3 ± 2,8***	3,29 ± 0,19***
ПТП с АМ (1-60 сутки)	30 сутки	40,2 ± 0,6*	48,2 ± 4,1	2,1 ± 0,25*
	60 сутки	42,0 ± 0,8*	51,6 ± 3,4*	2,5 ± 0,37*
АМ (1-60 сутки)	30 сутки	38,8 ± 0,4	38,5 ± 2,5	1,4 ± 0,16
	60 сутки	40,1 ± 0,2	39,8 ± 2,8	1,7 ± 0,11
Динамический контроль	30 сутки	38,2 ± 0,1	39,6 ± 2,7	1,50 ± 0,12
	60 сутки	39,4 ± 0,3	40,3 ± 3,3	1,54 ± 0,23

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

ПТП с 1-30 сутки составил: 68% по показателю уростаниназа, 21% – общий билирубин, 27% – прямой билирубин, 14% – общий белок по сравнению.

Применение АМ с 31-60 сутки эксперимента уже на фоне яркого проявления гепатотоксического осложнения, развившегося на 30 сутки введения ПТП, не приводило к полному восстановлению оцениваемых биохимических показателей на 60 сутки эксперимента. В частности, процент снижения показателей - содержание АЛТ, АСТ в сыворотке крови на 60 сутки по сравнению с полученными данными на 30 сутки эксперимента составил лишь 41 % и 33 %, соответственно (табл. 3).

При аутопсии подопытных крыс, получавших ПТП, макроскопически у всех крыс регистрировали окрашивание внутренних органов и тканей в цвет вводимого рифампицина. Показатели состояния печени представлены в таблице 5.

У контрольной группы животных отмечено умеренное полнокровие сосудов печени при сохранности балочной структуры долек. Набухание гепатоцитов, в портальных трактах, а также скудное количество лимфоцитов соответствовало норме (рис. 1).

Морфоструктурные изменения, отмеченные у крыс, получавших только ПТП ежедневно в течение 30 суток, представлены на рисунке 2. У этих животных наблюдалась очаговая дискомплексация печеночных балок. Инфильтрация портальных трактов с наличием в синусоидах микрофиламентов, лимфоцитов, лейкоцитов. Незначительно выраженный перипортальный склероз. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, кариорексис, умеренное полнокровие.

Для группы крыс, получавших ПТП с АМ с первого дня эксперимента, на 30 сутки балочная структура долек была сохранена, отмечался отек пространств Диссе, мутное набухание цитоплазмы гепатоцитов, кариорексис. В портальных трактах периваскулярная мелкоочаговая инфильтрация макрофагами, лимфоцитами, единичными эозинофилами, слабо выраженный очаговый перипортальный склероз (рис. 3).

При назначении гепатопротектора после 30-дневного введения ПТП полного восстановления структуры печени к концу 60 суток не происходило (рис. 4).

Отмечено фрагментарное восстановление балочного строения долек гепатоцитов в менее пораженных участках ткани печени и умеренное полнокровие, но при этом наблюдалась гидропическая дистрофия гепатоцитов с набуханием их ядер.

Структура печени крыс, получавших гепатопротектор вместе с ПТП с начала эксперимента в течение 60 дней, представлена на рисунке 5.

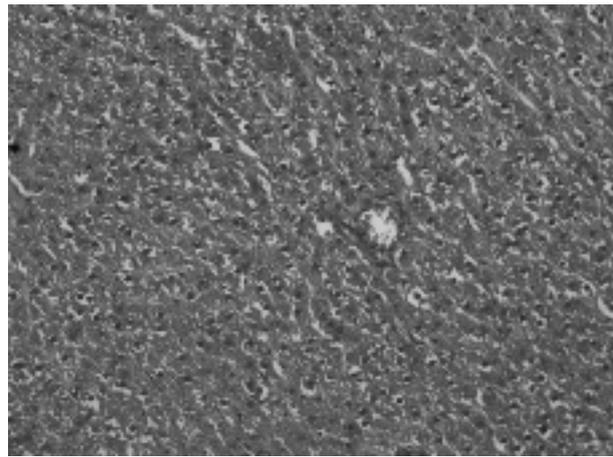


Рис. 1. Печень крыс из контрольной группы. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

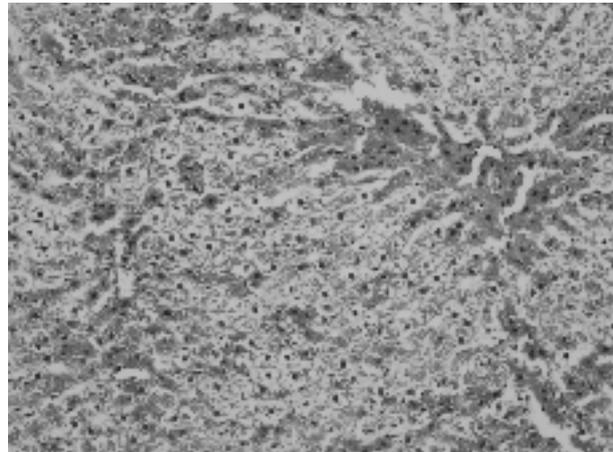


Рис. 2. Печень крыс получавших ПТП, 30 сутки. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

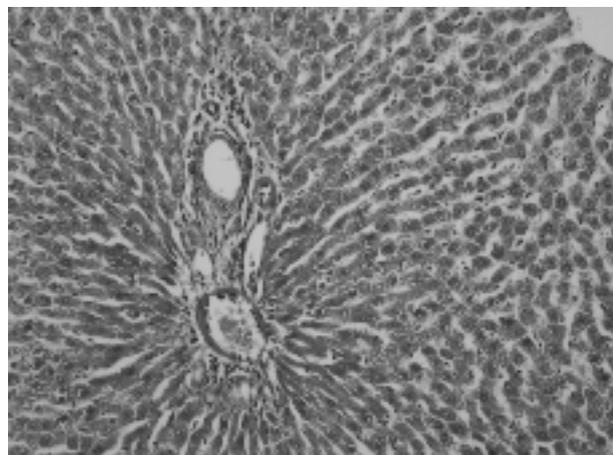


Рис. 3. Печень крыс получавших ПТП + АМ, 30 сутки. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

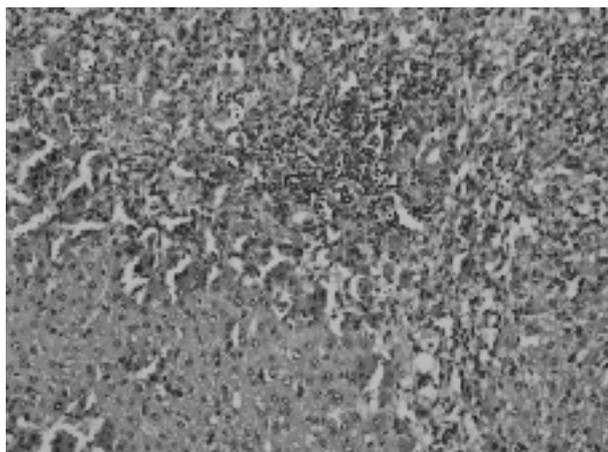


Рис. 4. Печень крыс, получавших АМ после 30-дневного введения ПТП, и подвергшихся эвтаназии на 60 сутки эксперимента. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

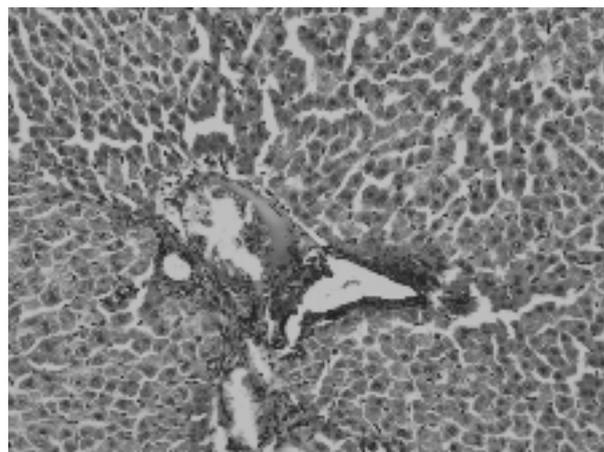


Рис. 7. Печень крыс на 60 сутки эксперимента получавших АМ 1-60 сутки. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

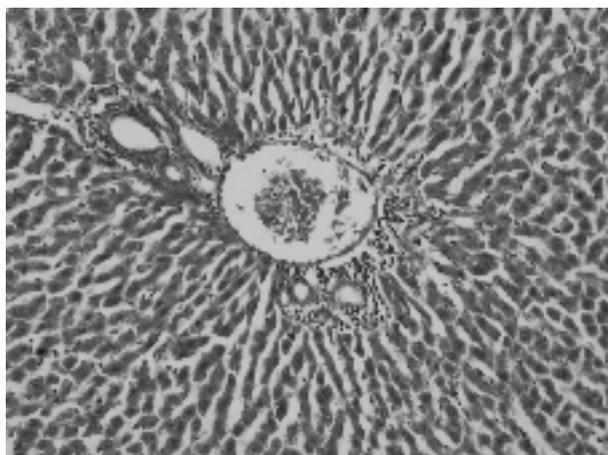


Рис. 5. Печень крыс на 60 сутки эксперимента получавших ПТП + АМ 1-60 сутки. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

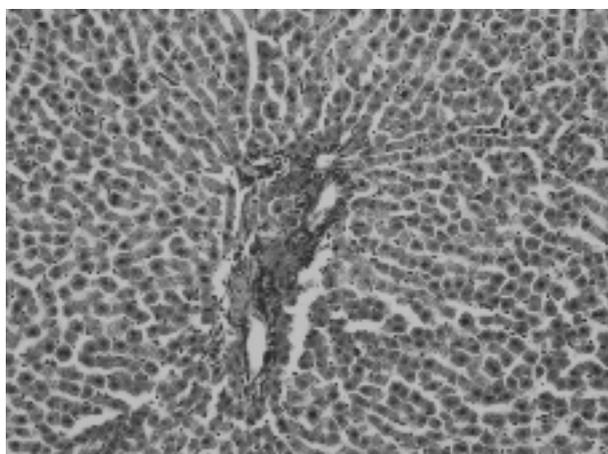


Рис. 6. Печень крыс на 30 сутки эксперимента получавших АМ 1-30 сутки. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

Балочная структура сохранена. В отдельных портальных трактах умеренно выраженный склероз, очаговая периваскулярная и перидуктальная инфильтрация макрофагами, лимфоцитами, лейкоцитами. В синусоидах имеются немногочисленные фокусы подобной клеточной инфильтрации.

На рисунках 6 (исследование на 30 день введения) и 7 (исследование на 60 день) представлена структура ткани печени крыс, получавших один гепатопротектор в течение 60 дней. Отмечено умеренное полнокровие, балочная структура долек сохранена, набухание гепатоцитов, наличие двуядерных гепатоцитов. В портальных трактах наблюдается периваскулярная очаговая лимфоцитарная инфильтрация. В синусоидах немногочисленные лимфоциты.

Таким образом, гистологические исследования ткани печени показали, что совместное применение ПТП с гепатопротектором (АМ) значительно снижает гепатотоксичность ПТП.

Выводы:

1. Применение гепатопротектора (АМ), начиная с первого дня введения противотуберкулезных препаратов (ПТП) приводит к снижению гепатотоксичности последних, что было подтверждено биохимическими и гистологическими методами исследования.

2. Применение АМ, в качестве гепатопротектора позволило в 2 раза увеличить продолжительность применения ПТП животным без развития тяжелого медикаментозного осложнения.

3. Полученные результаты дают основание рекомендовать включение гепатопротекторов в стандартную схему химиотерапии туберкулеза для улучшения переносимости ПТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2011; 6: 60-9.
2. Фещенко Ю.И., Черенко С.А., Мальцев В.И. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. Укр. мед. часопис. 2008; 5: 117-25.
3. Hartleb M, Biernat, Kochel A. Drug-induced liver damage – a three year study of patients from one of gastroenterological department. Med Sci Monit. 2002; 8: 292-96.
4. Усов К. И. Изучение побочных реакций препаратов изониазида и возможность их коррекции с помощью пиридоксина гидрохлорида: Дисс. ... канд. биол. наук: 14.03.06 Усов Константин Ильич; Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Белгород; 20
5. Можожина Г.Н., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П., Макарова О.В., Султанов В.С., Трусов В.Б. Экспериментальное обоснование применения ропрена для профилактики поражений печени, вызванных изониазидом. Туберкулез и болезни легких. 2014; (7): 47-53.
6. Ерохин В.В., Панасек И.А., Адамович Н.В. Клинико-морфологические критерии лекарственного гепатита у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза. 1991; 1: 35-9.
7. Казаков К.С., Каланходжаев А.А., Козарез М.И. Частота и характер побочных действия противотуберкулезных химиопрепаратов. Проблемы туберкулеза. 1991; 12: 28-31.
8. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (9): 40-8.
9. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях. Туберкулез и болезни лёгких. 2018; 96 (2): 47-54.
10. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: Медицинское информационное агентство; 20
11. Подымова С.Д. Адemetионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. РМЖ. 2010; 18 (13): 800-5.
12. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом и возможности их коррекции. Фарматека. 2013; 4: 84-92.
13. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Москва; 1991.
14. Гуськова Т.А. Особенности доклинического токсикологического изучения антибактериальных средств. Фармакология и токсикология. 1985; XLVIII (3): 119-122
15. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 7 Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>.
16. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н. Available at: <http://www.docscntd.ru/document/420350679>.
17. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адemetионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (4): 45-8.
18. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Коваленко А.Л. Гепатотропное действие рунихола и адemetионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте. Архив патологии. 2014; 76 (2): 26-31.
19. Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оквитий С.В. Эффективность ремаксолола и адemetионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. Туберкулез и болезни легких. 2014; 91. № (4): 59-63.
20. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник. М.: Колос; 2004
21. Яблонский П. К., ред Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
22. Портяная Н.И., Соколовский В.В., Осипенко Б.Г. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте. Иркутск: ИГУ; 1990;
23. Акимов П. А., Орбиданс А. Г., Терехин Г. А., Терехина Н. А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010; 2: 15-7.
24. Ланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
25. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Гушина А.А. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность изониазида и рифампицина при комбинированном применении в условиях эксперимента на крысах. Токсикологический вестник. 2017; 4: 24-33.
1. D.A. Ivanova. Adverse reactions in the treatment of patients with tuberculosis. Tuberculosis and lung disease. 2011; 6: 60-9. (in Russian)
2. Yu.I. Feshchenko, S.A. Cherenko, V.I. Maltsev. Evaluation of the significance of adverse reactions of antituberculosis drugs in the treatment of tuberculosis. Ukr. med. chronicle. 2008; 5: 117-25. (in Russian)
3. M. Hartleb, L. Biernat, A. Kochel. Drug-induced liver damage – a three year study of patients from one of gastroenterological department. Med Sci Monit. 2002; 8: 292-96.
4. K.I. Usov. Study of adverse reactions of the drugs isoniazid and possibility of their correction with the help of pyridoxine hydrochloride. The PhD thesis's of K.I. Usov; Belgorod State National Research University. Belgorod; 20 (in Russian)
5. G.N. Mozhokina, N.A. Elistratova, L.P. Mikhailova, O.V. Makarova, V.S. Sultanov, V.B. Trusov. Experimental rationale for the use of ropren for the prevention of liver damage caused by isoniazid. Tuberculosis and lung disease. 2014; (7): 47-53. (in Russian)
6. V. Erokhin, I.A. Panacek, N.V. Adamovich. Clinical and morphological criteria of drug-induced hepatitis in pulmonary tuberculosis patients. The problem of tuberculosis. 1991; 1: 35-9. (in Russian)
7. K.S. Kazakov, A.A. Kalanchondzaev, M.I. Kozarez. Frequency and nature of side effects of anti-TB chemotherapy. The problem of tuberculosis. 1991; 12: 28-31. (in Russian)
8. D.A. Ivanov, S.E. Borisov. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis. Tuberculosis and lung disease. 2017; 95 (9): 40-8. (in Russian)
9. D.A. Ivanov, S.E. Borisov. Cancel or wait?: indications for withdrawal of anti-TB drugs in case of adverse reactions. Tuberculosis and lung disease. 2018; 96 (2): 47-54. (in Russian)
10. V.Yu. Mishin. Medical complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis. M.: Medical information Agency; 2007. (in Russian)
11. S.D. Podymova. Ademetionine: pharmacological effects and clinical application of the drug. BC. 2010; 18 (13): 800-5. (in Russian)
12. E.V. Biron, M.V. Kalinina. Medicinal liver lesions in patients with tuberculosis and the possibility of their correction. Pharmateca, 2013; 4: 84-92. (in Russian)
13. RD 64-126-91 «Preclinical safety assessment rules for pharmacological agents (GLP)». Moscow; 1991. (in Russian)
14. T.A. Gus kova. Features of preclinical toxicological study of antibacterial agents. Pharmacology and toxicology. 1985; XLVIII (3): 119-122 (in Russian)
15. About measures for further improvement of organizational forms of work with use of experimental animals. Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>. (in Russian)
16. About the approval of rules of good laboratory practice: the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 01, 2016 No. 199n. Available at: <http://www.docscntd.ru/document/420350679>. (in Russian)
17. D.S. Sukhanov. Antioxidant properties of remaxol, reamberin and ademetionine in medicinal liver lesions in patients with anti-tuberculosis therapy. Experimental and clinical pharmacology. 2013; 76 (4): 45-8. (in Russian)
18. D.S. Sukhanov, T.I. Vinogradova, N.V. Zabolotnykh, M.L. Vitovskaya, A.L. Kovalenko. Hepatotropic action of runihole and ademetionine in liver damage with anti-TB drugs of the main range in the experiment. Archives of pathology. 2014; 76 (2): 26-31. (in Russian)
19. D.S. Sukhanov, E.B. Artyushkova, V.T. Dudka, S.V. Okoviti. The efficiency of remaxol and ademetionine in the combined experimental liver damage with the reserve series of anti-tuberculosis drugs and alcohol. Tuberculosis and lung disease. 2014; № (4): 59-63. (in Russian)
20. I.P. Kondrakhin. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: Handbook. M.: Kolos; 2004. (in Russian)
21. P.K. Yablonsky, red. Phthiisology. National clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2016. (in Russian)
22. N.I. Portanay, V.V. Sokolovsky, B.G. Osipenko. Biochemical studies in toxicological experiment. Irkutsk: ISU; 1990. (in Russian)
23. P.A. Akimov, A.G. Orbidans, G.A. Terekhin, A.N. Terekhina. The effect of alcohol intoxication on the content of glycogen in the liver and skeletal muscles. Pathological physiology and experimental therapy. 2010; 2: 15-7. (in Russian)
24. S. Glantz. Medical and biological statistics. M.: Practice, 1999. (in Russian)
25. K.I. Usov, T.A. Gus'kova, G.G. Yushkov, A.V. Mashanov, A.A. Gushina. Influence of chronobiological rhythms on the toxicity of isoniazid and rifampicin in combined application in experiment on rats. Toxicological Review. 2017; 4: 24-33. (in Russian)

K.I. Usov¹, T.A. Gus'kova², G.G. Jushkov¹, L.P. Grishina³, A.S. Gushchin⁴

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF SUPPORTIVE THERAPY WITH ADEMATIONINE FOR THE REDUCTION OF HEPATOTOXIC REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS

¹Angarsk State Technical University, 665835, Angarsk, Russian Federation

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

³Irkutsk Regional Pathology and Autopsy Bureau, 664079, Irkutsk, Russian Federation

⁴Joint-Stock Company «Pharmasyntez», 664007, Irkutsk, Russian Federation

The article presents the results of experimental toxicological studies on justification of ademetionine supportive therapy in order to prevent toxic liver damage when using antituberculosis drugs.

Keywords: hepatotoxicity, adverse reactions, hepatoprotector, ademetionine, antituberculosis drugs, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, chemotherapy, supportive therapy.

Материал поступил в редакцию 12.10.2018 г.

УДК 546.7 : 546.47 : 615.916

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ НАНОПОРОШКОВ ЖЕЛЕЗА, МЕДИ И ЦИНКА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ

Е.Ю. Андреева¹,
Т.Н. Родионова¹,
Д.В. Горбунов²,
М.П. Мариничева¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный аграрный
университет имени Н.И. Вавилова»,
410012, г. Саратов, Российская
Федерация

²ФГБУН Институт токсикологии
Федерального медико-биологического
агентства, 192019, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Предложена инъекционная форма минерального комплекса, состоящего из смеси нанопорошков железа, цинка и меди. По результатам проведенных исследований установлено, что инъекционная форма препарата на основе нанопорошков металлов относится к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

Ключевые слова: нанопорошки металлов, железо, медь, цинк, острая токсичность, Twen80, пропиленгликоль.

Введение. В современном животноводстве весьма важную роль играют минеральные вещества, которые с успехом применяют для профилактики и лечения многих заболеваний, а также для стимуляции роста и развития сельскохозяйственных животных и птицы.

Железо является важнейшим эссенциальным элементом, выполняющим широкий спектр физиологических функций, а его дефицит приводит к развитию такого заболевания, как железодефицитная анемия (ЖДА). Эффективность действия железа повышается при одновременном введении микроэлементов – меди, цинка, кобальта, марганца [1]. Медь, цинк и железо имеют общие точки соприкосновения при поддержании гомеостаза организма: принимают участие в построении ферментов антиокислительного стресса, одновременно участвуют в процессах кроветворения, функционирования иммунной системы.

Поскольку биологическую роль данных микроэлементов в организме трудно переоценить, ведется поиск источников этих элементов для восполнения дисбаланса в организме, которые бы обладали высокой биологической доступностью и пролонгированным действием. Восполне-

ние дефицита этих элементов неорганическими солями и органическими соединениями не всегда приемлемо, так как они достаточно агрессивные, токсичные и несовместимы как между собой, так и с активными веществами кормов.

В последнее время, среди биологически активных добавок в животноводстве актуально применение нанопорошков металлов. Это объясняется особенностью действия наночастиц металлов на организм, которые легко проникают во все органы и ткани и в биотических дозах способны стимулировать обменные процессы [2]. Одним из направлений применения наноматериалов в животноводстве и ветеринарии является разработка препаратов для лечения и профилактики заболеваний, связанных с недостатком микроэлементов в организме сельскохозяйственных животных и птицы.

Цель работы: определение токсикологических характеристик минерального комплекса на основе нанопорошков железа, меди и цинка.

Материалы и методы исследования. Доклиническое изучение минерального комплекса нанопорошков металлов проводили в соответствии с требованиями «Руководства по

Андреева Елена Юрьевна (Andreeva Elena Yurievna), соискатель кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», lenochka1551@yandex.ru

Родионова Тамара Николаевна (Rodionova Tamara Nikolaevna), доктор биологических наук, профессор кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», tamararodionova@yandex.ru

Горбунов Дмитрий Вячеславович (Gorbunov Dmitriy Vyacheslavovich), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, gorbunoff69@mail.ru

Мариничева Марина Петровна (Marinicheva marina Petrovna), кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», marinichevamp@sgau.ru.

проведению доклинических исследований лекарственных средств» [3]. Класс токсичности инъекционной формы комплекса на основе нанопорошков металлов определяли в соответствии с ГОСТ 32644-2014 и с классификацией Ходжа и Стернера [4, 5]. Эксперименты проводились на белых нелинейных крысах, в равном половом соотношении с массой тела от 180 до 240 г, возраст от 12 до 14 недель. Лабораторные животные были разделены на группы: опытные и контрольная случайным образом методом рандоминации. В каждой группе по 6 животных. Животные содержались в условиях вивария, соответствующих санитарным нормам, при свободном доступе к воде и корму, при естественном освещении и температуре окружающего воздуха от 20 до 22 °С. Период наблюдения за животными составил 14 дней.

Для приготовления инъекционной формы комплекса нанопорошков ультрадисперсные порошки металлов в плоскодонной колбе смешивались с органическим растворителем (пропиленгликоль) с добавлением ПВА – Tween80, в последующем раствор доводили дистиллированной водой до метки 100 мл. Количество микроэлементов в 1 мл раствора составляло: железо 10,0 мг, цинк 9,0 мг, медь 1,0 мг. Во избежание появления агрегатов наночастиц, после смешивания всех компонентов инъекционной формы, колбу с раствором помещали в ультразвуковую ванну на 20-30 мин. Данная манипуляция позволила достичь гомогенной консистенции инъекционной формы,

расслоение которой полностью исчезает при небольшом взбалтывании раствора.

При определении острой токсичности приготовленную субстанцию вводили белым крысам внутрибрюшинно. Животные контрольной группы получали аналогичный по объему введения растворитель (пропиленгликоль).

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0. Сравнение полученных величин производили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучаемый препарат вводился перорально в дозе 2000 мг/кг, в соответствии с ГОСТ 32644-2014 [4]. При пероральном введении препарата в дозе 2000 мг/кг в первые два часа опыта у белых крыс отмечалось беспокойство, возбуждение. Эти изменения являлись следствием первичной реакции организма животных. Постепенно указанные явления проходили, и у животных восстанавливалась прежняя активность.

Для оценки параметров острой токсичности субстанцию вводили внутрибрюшинно в виде предложенной инъекционной формы белым крысам обоего пола в возрастающих дозах по Литчифилду-Уилкоксона [6]. Достижение больших доз препарата осуществляли с помощью повторного введения препарата с интервалом в 30 мин в течение 4 часов [3].

Таблица

Результаты определения острой токсичности инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошков металлов

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество павших животных	Клиника интоксикации
500	6	0	отсутствует
1000	6	0	отсутствует
2000	6	0	беспокойство
4000	6	0	возбуждение, беспокойство, снижение реакции на внешние раздражители
5000	6	0	заторможенность, затрудненное дыхание
10000	6	0	заторможенность, затрудненное дыхание
15000	6	0	заторможенность, снижение дыхательной активности, мелкая дрожь в теле

В таблице представлены результаты определения острой токсичности инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошков металлов.

Введение инъекционной формы минерального комплекса в дозах от 500 до 15000 мг/кг не приводило к гибели подопытных животных. В интервале действующих доз от 2000 до 15000 мг/кг регистрировали проявление клинических признаков интоксикации, которые проходили в течение 2-3 ч.

Хотя величины испытываемых доз были достаточно высоки, однако LD₅₀ исследуемого препарата установить не удалось, поскольку при введении его в максимально допустимом объеме (для белых крыс при внутрибрюшинном введении – 5,0 мл), в дозах до 15 г/кг не отмечалось гибели экспериментальных животных. Дальнейшее повышение вводимой дозы не является оптимальным ввиду превышения максимально допустимого объема введения препарата [3], что поставит под сомнение корректность полученных экспериментальных данных.

Более того, терапевтический эффект исследуемого препарата будет достигнут при введении небольших доз препарата.

Результаты токсикометрии, а также наблюдения за подопытными животными в течение 14 дней позволяют отнести разработанную инъекционную форму препарата на основе нанопорошков железа, цинка и меди к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ [5]. В соответствии с ГОСТ 32644-2014, как химическое соединение, разработанная инъекционная форма относится к 5 классу токсичности

Выводы:

1. Предложена и исследована инъекционная форма минерального комплекса, состоящего из смеси нанопорошков железа, цинка и меди;
2. Исследуемая инъекционная форма относится к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полянская И.С. Новая классификация биоэлементов в биоэлементологии. Молочнохозяйственный вестник. 2014; 1: 34-41.

2. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Рекомендации по оценке безопасности лекарственных средств, содержащих наночастицы. Безопасность и риск

фармакотерапии. 2015; 5:10-21.

3. 3.Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К, 20- 944 с.

4. 4.ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию химической

продукции на организм человека.

Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности, 2015.

5. 5.Резниченко Л.С., Дыбкова С.Н., Дорошенко А.М., Чекмани И.С., Ульберг З.Р. Синтез наночастиц железа и характеристика их биобезопасности.

Вестник проблем биологии и медицины. 2014; 3 (2): 319-323.

6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркологию. 2007; 7 (3): 2090-2120.

REFERENCES:

1. Polyanskaya I.S. New classification of bioelements in bioelementology. Milk herald. 2014; 1: 34-41. (in Russian)

2. Alyautdin R.N., Romanov B.K. Recommendations for the evaluation of the safety of drugs containing nanoparticles. Safety and risk of pharmacotherapy.

2015; 5: 10-21. (in Russian)

3. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Edited by Mironov A.N. - M.: Grief and K, 20- 944 p. (in Russian)

4. GOST 32644-2014 Test methods for the effects of chemical products on the

human body. Acute oral toxicity - method for determining the class of acute toxicity, 2015. (in Russian)

5. Reznichenko L.S., Dybkova S.N., Doroshenko A.M., Chekmani I.S., Ulberg Z.R. Synthesis of iron nanoparticles and characterization of their biosafety. Bulletin

of problems of biology and medicine. 2014; 3 (2): 319-323. (in Russian)

6. Prozorovsky V.B. Statistical processing of pharmacological research results. Psychopharmacology and biological narcology. 207 (3): 2090-2120. (in Russian)

E.Yu. Andreeva¹, T.N. Rodionova¹, D.V. Gorbunov², M.P. Marinicheva¹

ACUTE TOXICITY OF THE MINERAL COMPLEX BASED ON NANOPOWDERS OF IRON, COPPER AND ZINC AFTER A SINGLE INTRAPERITONEAL INJECTION

¹N.I. Vavilov Saratov State Agrarian University, 410012, Saratov, Russian Federation

²Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

An injection form of the mineral complex consisting of a mixture of iron, zinc and copper nanopowders has been proposed. According to the results of studies the injection form of the drug based on metal nanopowders belongs to the V-VI class of practically non-toxic, relatively harmless drugs by Hodge and to the 5th class of toxicity in accordance with GOST 32644-2014.

Keywords: nanopowders of metals, iron, copper, zinc, acute toxicity, Twen80, propylene glycol.

Переработанный материал поступил в редакцию 01.11.2018 г.

УДК 615.212.7

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНТАНИЛОМ

Д.В. Горбунов¹, Л.П. Эрдниев²,
И.А. Нельга², И.В. Медвецкий²,
А.Ю. Микшта², Е.Ю. Андреева²

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

²ФГБУ 33 Центральный научно-
исследовательский испытательский институт
Министерства обороны Российской
Федерации, 412918, г. Вольск-18,
Российская Федерация

Проведены экспериментальные исследования биохимических систем организма на белых беспородных крысах в условиях однократной интоксикации фентанилом. Установлено, что острая внутривенная интоксикация синтетическими наркотическими анальгетиками (фентанилом) приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов, что свидетельствует о развитии оксидативного стресса. Выявлены своеобразные биохимические изменения острой наркотической интоксикации. Они представлены определенными сочетаниями нарушенных биохимических показателей сыворотки крови.

Ключевые слова: белая крыса, фентанил, биохимические показатели.

Введение. Организм человека и животных располагает рядом сложных биохимических систем (метаболизма ксенобиотиков, антирадикальной защиты, репарации поврежденных биологических молекул и т.д.), во многом определяющих чувствительность к действию ксенобиотиков. Токсическое действие ксенобиотиков осуществляется через рецепторный аппарат клеток и повреждение внутриклеточных структур [1, 2, 3].

Изучение механизмов патогенеза интоксикации наркотическими анальгетиками является актуальной медико-биологической проблемой. Понимание особенностей метаболического синдрома при интоксикации, и особенно в острый период интоксикации, необходимо для разработки эффективных методов детоксикационной терапии.

Известно, что наркотики оказывают влияние на ключевые стадии внутриклеточного метаболизма и, в первую очередь, на процессы энергетического обмена, затрагивающие главным образом аэробное окисление жирных кислот и глюкозы [4-6].

В результате липофильного действия на клеточные структуры изменяются свойства клеточных мембран, их жидкокристаллическая структура, вязкость и прочность [7]. Наиболее уязвимыми к действию наркотиков являются клетки мозга, печени и других паренхиматозных органов [1, 2, 8].

Наряду со специфическим действием наркотиков на клеточные мембраны существует также угроза развития оксидативного стресса, связанного с активацией процессов свободнорадикального окисления [5].

Изучение роли процессов свободнорадикального окисления в механизмах патогенеза острой интоксикации представляет практический интерес для обоснования включения антиоксидантов в комплекс основного лечения при отравлении наркотическими анальгетиками

Цель - изучение различных биохимических показателей сыворотки крови лабораторных животных при острой внутривенной интоксикации фентанилом.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проводили в лабораторных условиях при температуре окружающего воздуха от плюс 18 до плюс 24°C, относительной влажности воздуха от 40 до 80%, скорости воздушного потока в вытяжном шкафу не менее 0,8 м/с. В опыте использовали белых нелинейных крыс, обоего пола, массой тела от 150 до 220 г.

Для изучения состояния биохимических систем исследовали кровь экспериментальных животных, после воздействия фентанилом в дозе 5 ED₅₀ при внутривенном введении.

Горбунов Дмитрий Вячеславович (Gorbunov Dmitri Vjacheslavovich), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России, gorbunoff69@mail.ru

Эрдниев Леонид Петрович (Erdniev Leonid Petrovich), кандидат медицинских наук, начальник отдела ФГБУ «33 ЦНИИИ» МО РФ

Медвецкий Игорь Викторович (Medveckiy Igor Victorovich), кандидат химических наук, начальник отдела ФГБУ «33 ЦНИИИ» МО РФ

Нельга Игорь Аликович (Nelga Igor Alikovich), кандидат химических наук, начальник управления ФГБУ «33 ЦНИИИ» МО РФ

Микшта Александр Юльевич (Mikshita Aleksandr Jul'evich), доктор медицинских наук; ведущий научный сотрудник ФГБУ «33 ЦНИИИ» МО РФ

Андреева Елена Юрьевна (Andreeva Elena Jur'evna), научный сотрудник, ФГБУ «33 ЦНИИИ» МО РФ, lenochka1551@yandex.ru

Для исследования были сформированы 2 группы животных: 1-я группа животных контрольная и 2-я – опытная.

Внутривенное введение водного раствора фентанила осуществляли крысам в боковую вену хвоста в дозе 5 ED₅₀ соответствующей развитию поверхностной комы со 100% выживаемостью [9]. ED₅₀ фентанила для белых крыс по тесту «горячей пластинки» равна 0,01 мг/кг [10]. Введение проводили в объеме – 0,5 мл/кг. Кровь для анализа отбирали через 1 мин, 60 мин, и 24 часа после введения.

Исследование активности ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ) (К.Ф. 2.6.1.1.), аланинаминотрансфераза (АЛТ) (К.Ф. 2.6.1.2.), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (К.Ф. 1.1.1.27.), g-глутамилтрансфераза (ГГТ) (К.Ф. 2.3.2.2.), щелочная фосфатаза (ЩФ) (К.Ф.3.1.3.1.), креатинкиназа (КК) (К.Ф. 2.7.3.2.) и концентрации субстратов (глюкоза, мочевины) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Metrolab-2300». Для исследования использовали стандартные наборы реактивов фирмы DiaSys.

Активность супероксиддисмутазы (СОД (К.Ф. 1.15.1.1.)) определяли по Брюсову, каталазы (К.Ф. 1.11.1.6) по методу Королюк [11], содержание малонового диальдегида анализировали тиобарбитуровым методом [12, 13].

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0. Сравнение полученных

величин производили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при p≤0,05.

Результаты и обсуждение. Динамика изменений биохимических показателей крови белых крыс после однократного внутривенного введения фентанила в дозе 5 ED₅₀ представлена на рисунке.

Установлено, что в крови белых крыс, подвергшихся воздействию фентанилом в дозе, соответствующей развитию поверхностной комы, происходит активация ПОЛ к исходу 1 минуты после введения, о чем судили по увеличению концентрации конечного продукта ПОЛ – МДА и каталазной активности почти в 4 раза по сравнению с контролем. Через 1 час повышение концентрации МДА и активности каталазы сохранилось. Полученные результаты свидетельствуют о развитии оксидативного стресса в токсикогенную фазу интоксикации.

Через 1 час после введения фентанила достоверно снижается содержание мочевины и увеличивается активность АЛТ и ГГТ. Повышение активности сывороточных трансаминаз является следствием цитолиза гепатоцитов. Гиперферментативную активность следует рассматривать как следствие деструктивных изменений клеточных мембран, связанных с активацией процессов ПОЛ. Снижение содержания мочевины в крови экспериментальных животных может быть результатом компенсации белковой дистрофии за счет интенсификации катаболических процессов.

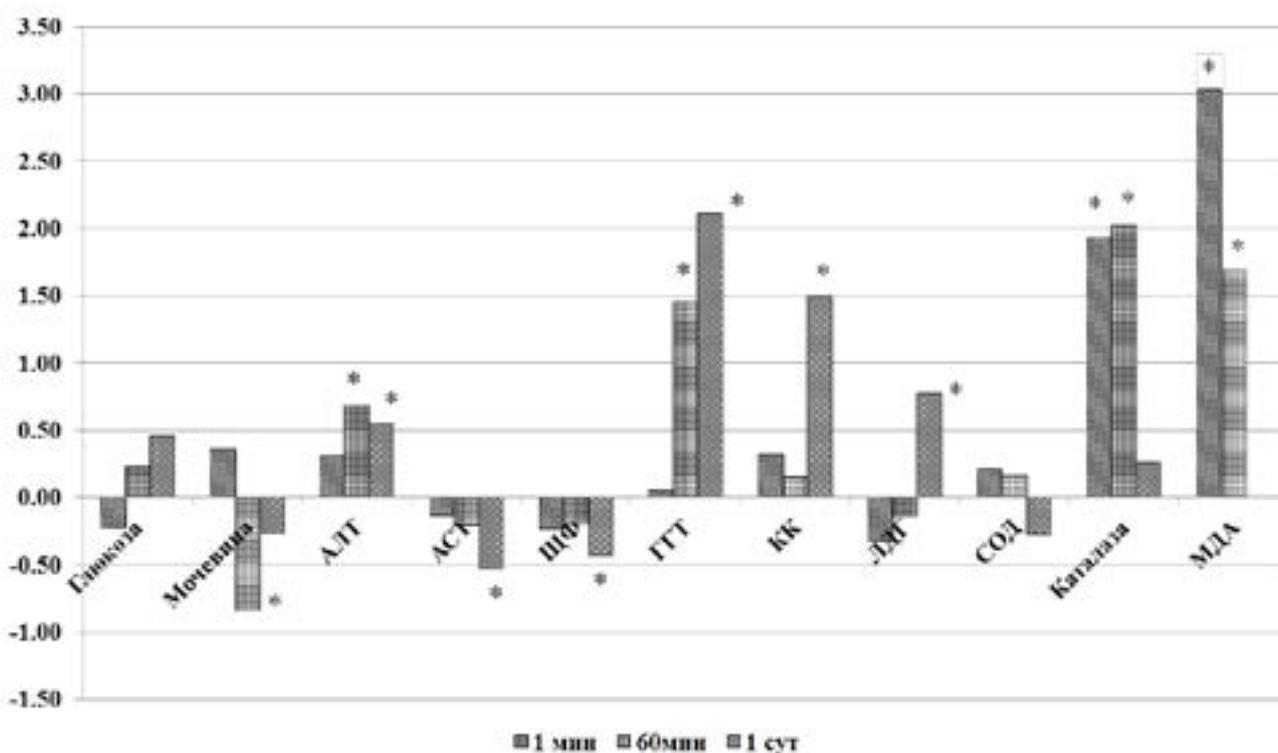


Рис. Динамика изменений биохимических показателей крови белых крыс после однократного внутривенного введения фентанила в дозе 5 ED₅₀ (* – различия с контролем достоверны при p≤0,05)

К исходу суток после воздействия фентанила нормализуется содержание мочевины. Активность АЛТ сохраняется повышенной, увеличивается активность КК и ГГТ, снижается активность АСТ, ЩФ.

Повышение активности АЛТ на фоне понижения активности АСТ, а так же повышение активности ЛДГ указывает на активацию глюкозо-аланинового шунта и преобладание периферических путей метаболизма над центральными. Повышение активности КК вызвано торможением аэробного гликолиза, как следствие гипоксии, и активацией фосфатной реакции, так как КК играет ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза. Повышение активности ГГТ отражает усиление процесса транспорта аминокислот в ткани и состояние внутриклеточной детоксикационной системы.

Известно, что постоянное образование прооксидантов уравновешено их дезактивацией ан-

тиоксидантами, поэтому для поддержания гомеостаза необходима непрерывная регенерация антиоксидантной способности. Хроническая интоксикация наркотическими анальгетиками приводит к истощению количества антиоксидантов и снижению активности ферментов участвующих в антиокислительной защите (СОД, каталаза). Тогда как в острый период происходит активация антиокислительной защиты, что приводит к повышению активности каталазы и увеличению содержания МДА.

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов установлены своеобразные «биохимические синдромы» острой наркотической интоксикации. Они представлены определенными сочетаниями нарушенных биохимических показателей сыворотки крови главным образом, активности ферментов печеночного и сердечного профиля (ферментопатиями), а также развитием оксидативного стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия. - М.: Медицина, 1986. - 264 с.
2. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003.
3. Афонский С.И. Биохимия животных. - М: «Средняя школа». 1970. - 605 с.
4. Овсянников М.В., Масловский С.Л., Милутина Н.П. Структурное состояние мембран эритроцитов в патогенезе опиоидной наркомании // Биологические мембраны. - 2005. - Т. 22, №2. - С. 100-104.
5. Батоштыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилыева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей ан-

- тиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхронизации // В сборнике: Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. Всероссийская конференция с международным участием. -2016. - С. 19-20.
6. Урманова Н.Н. Соматические осложнения опиоидной наркомании в подростковом возрасте и роль свободнорадикальных процессов в их патогенезе: Автореф. дисс. на соискание учен. степени к.б.н. - М., 2000. - 20 с.
7. Попов В.Ф., Толстихин О.Н. Общая Экология. - Якутск: Изд-во Якутского университета, 2000. - 150 с.
8. Сердюкова Н.Б. Наркотики и наркомания. - Ростов Н/Д: Феникс, 2000. - 256 с.

9. Методические рекомендации. Моделирование интоксикаций депримирующими агентами и оценка выраженности депримирующего эффекта - М.: МР ФМБА России 21.10-13, 2013. - 31 с.
10. Н.А. Лошадкин, Б.А. Курляндский, Г.В. Безженарь, Л.В. Дарына Военная токсикология. - М.: «Медицина». 2006. - 207 с. .
11. Кубрикова Ю.В. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови людей, работающих в условиях повышенной концентрации металлов в окружающей среде [Текст] / Ю.В. Кубрикова, Т.Н. Попова, А.В. Макеева // Успехи современного естествознания. - 2011. - № 6. - С. 50 - 51.
12. Богачева Е.В. Определение концентрации

- малонового диальдегида в сыворотке крови крыс, облученных электромагнитным полем метрового диапазона [Текст] / Е.В. Богачева, В.В. Алабовский, С.Ю. Перов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. - 2016. - С. 12 - 17.
13. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Глушкова Т.И., Минаева Л.В., Сибирев С.А. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана // Нефрология. - 2006. - Т.10. №4. - С.82-86

REFERENCES:

1. Golikov S.N. General mechanisms of toxic effects. - Moscow: Medicine, 1986. - 264 p. (in Russian)
2. Kashuro V.A. Glutathione system and lipid peroxide oxidizing in acute severe intoxication caused by cyclophosphan. Cand. med. sci. diss. Saint-Petersburg, 2003. (in Russian)
3. Afonsky S.I. Biochemistry of animals. - M: "High school". 1970. - 605 p. (in Russian)
4. Ovsyannikov M.V., Maslovsky S.L., Milutina N.P. Structural state of erythrocyte membranes in the pathogenesis of opium addiction. Biological Membranes. - 2005. - T. 22, №2. - C. 100-104. (in Russian)
5. Batoshytrenova E.G., Kostrova T.A., Zhilyeva

- E.Kh. Kashuro V.A. Changes in the antioxidant system in acute severe poisoning with sodium thiopental in the long term in conditions of desynchronization. In: Oxidative stress in psychiatry and neurology. Proc. of the all-Rus. conf. with internat. part. 2016, 19-20. (in Russian)
6. Usmanova N.N. Somatic complications of opium drug addiction in adolescents and the role of free radical processes in their pathogenesis: Author's abstract. diss. for academic competition. degree of candidate of biological sciences. - M., 2000. - 20 p. (in Russian)
7. Popov V.F., Tolstikhin O.N. General Ecology. - Yakutsk: Publishing House of Yakut University, 2000. - 150 p. (in Russian)

8. Serdyukova N.B. Drugs and drug addiction. - Rostov N / A: Phoenix, 2000. - 256 p. (in Russian)
9. Methodical recommendations. Modeling of intoxications with depressimizing agents and evaluation of the severity of the depressive effect. - M.: FM FMBА of Russia 21.10-13, 2013. - 31 p. (in Russian)
10. N.A. Loshadkin, B.A. Kurylandsky, G.V. Bezhenar, L.V. Daryna Military Toxicology. - M: "Medicine." 2006. - 207 p. (in Russian)
11. Kubrikova Yu.V. The activity of catalase and superoxide dismutase in the blood serum of people working under conditions of an increased concentration of metals in the environment [Text] / Yu.V. Kubrikova, T.N. Popova, A.V. Makeyeva //

- The successes of modern natural science. - 2011. - No. 6. - P. 50-51. (in Russian)
12. Bogacheva E.V. Determination of the concentration of malonic dialdehyde in the blood serum of rats irradiated with an electromagnetic field of a meter range [Text] / E.V. Bogacheva, V.V. Alabovskiy, S.Yu. Perov // Proceedings of the Saratov University. New episode. Series Chemistry. Biology. Ecology. - 2016. - P. 12 - 17. (in Russian)
13. Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Novikova T.M., Glushkova T.I., Minaeva L.V., Sibirer S.A. The system state of glutathione in the tissues of the parenchymatous organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphamide. Nephrol. 2006.10(4):82-86. (in Russian)

D.V. Gorbunov¹, L.P. Erdniev², I.A. Nelga², I.V. Medvetzky², A.Yu. Mikshata², E.Yu. Andreeva²

EXPERIMENTAL STUDIES OF BIOCHEMICAL SYSTEMS OF WHITE RATS WITH FENTANYL ACUTE INTOXICATION

¹Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

²The 33rd Central Scientific Research Institute, Ministry of Defense of the Russian Federation, 412918, Volsk-18, Russian Federation

Experimental studies of the biochemical systems of white outbred rats in a single intoxication with fentanyl have been carried out. It has been established that acute intravenous intoxication with synthetic narcotic analgesics (fentanyl) leads to an intensification of lipid peroxidation processes indicating the development of oxidative stress. The peculiar biochemical changes of acute drug intoxication are revealed. They are represented by certain combinations of impaired biochemical parameters of blood serum.

Keywords: white rats, fentanyl, biochemical parameters.

Материал поступил в редакцию 04.10.2018 г.

УДК 547 : 611.451

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЦИПЕРМЕТРИНОМ

Е.А. Чигринский¹, В.Д. Конвай¹,
Ю.Н. Федоров², Л.К. Герунова³,
В.И. Герунов³

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, 644099, г. Омск, Российская Федерация

²ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, 141142, пос. Биокомбинат, Щелковский р-н, Московская обл., Российская Федерация

³ФГБОУ ВО Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, Минсельхоза России, 644008, г. Омск, Российская Федерация

Цель исследования – оценить морфофункциональное состояние надпочечников у лабораторных животных в условиях острой и хронической интоксикации циперметрином. Исследования проведены на 140 крысах-самцах линии Вистар. При моделировании острой интоксикации циперметрин вводили однократно в желудок в дозе – ЛД₅₀ с последующим наблюдением за животными с течение 30 суток. При изучении хронической интоксикации ЦМ вводили крысам в дозе 1/100 ЛД₅₀. Эксперимент продолжался в течение 120 суток.

Острая интоксикация крыс циперметрином на начальном этапе эксперимента вызывала гипер-, а затем гипосекрецию адренокортикотропного гормона. У животных снижалось содержание прогестерона в сыворотке крови и ткани надпочечников. В течение первых трех суток после отравления отмечалось увеличение концентрации кортикостерона в сыворотке крови. По истечении 7 суток концентрация этого гормона в ткани надпочечников резко снижается и не достигает контрольного фона по истечении месяца. Хроническая интоксикация циперметрином вызывает гиперсекрецию адренокортикотропного гормона в течение двух месяцев с последующей нормализацией его уровня в крови. О нарушении синтеза прогестерона в надпочечниках при хронической интоксикации свидетельствуют колебания его концентрации в крови по истечении 30 суток после начала опыта. Содержание кортикостерона в крови и надпочечниках оставалось повышенным в течение двух месяцев, а затем снижалось до контрольного уровня. Морфологическими критериями усиления, а затем угнетения функции надпочечников служат размеры эндокриноцитов и их ядер, интенсивность вакуолизации клеток, отражающая степень накопления липидов, и выраженность кровенаполнения сосудов пучковой и сетчатой зон.

Ключевые слова: пестициды, синтетические пиретроиды, циперметрин, надпочечники, стероидные гормоны.

Введение. Цианосодержащий синтетический пиретроид циперметрин (ЦМ; C₂₂H₁₉Cl₂NO₃) широко используется в сельском хозяйстве для защиты культурных растений от вредителей [1]. Кроме того, препараты на основе ЦМ применя-

ются для медицинской, санитарной и бытовой дезинсекции [2–4]. Они представляют опасность не только для людей, занятых в производстве или осуществляющих применение пестицидов (акарицидную или инсектицидную обработку), но

Чигринский Евгений Александрович (Chigrinski Eugene Alexandrovich), кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета Минздрава России, chigrinski@list.ru

Конвай Владимир Дмитриевич (Konvay Vladimir Dmitrievich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета Минздрава России, vdsolway@bk.ru

Федоров Юрий Николаевич (Fedorov Yuri Nikolaevich), доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности, Федерального агентства научных организаций, fun181@mail.ru

Герунова Людмила Карповна (Gerunova Liudmila Karповna), доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, Минсельхоза России, gerliud@mail.ru

Герунов Владимир Иванович (Gerunov Vladimir Ivanovich), доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, Минсельхоза России, vi.gerunov@otgau.org

и для населения в целом, так как их остаточное количество обнаруживают не только в растениях, но и в мясе, яйцах и других продуктах питания [5–7]. ЦМ может попадать в организм человека и без непосредственного контакта с препаративными формами данного пестицида. Существует так называемый недietetический (непищевой) способ поступления ЦМ в организм, что может являться причиной развития хронического отравления этим пестицидом [8].

Интерес вызывает исследование влияния высоких доз ЦМ (острой интоксикации), так как при несоблюдении регламентов его применения возможны острые отравления, а также описаны случаи суицида с использованием синтетических пиретроидов [9]. Однако чаще ЦМ попадает в организм человека по пищевой цепи в микродозах [7, 10].

В научной литературе имеются данные о негативном влиянии ЦМ не только на насекомых-вредителей, но и на млекопитающих, в том числе и человека [11]. При этом отсутствуют сведения о влиянии этого пестицида на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечной оси, имеющую важное значение в адаптации к действию экотоксикантов.

Цель данной работы – оценить морфофункциональное состояние надпочечников у лабораторных животных в условиях острой и хронической интоксикации ЦМ.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 140 крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 240 ± 10 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали корм и воду в свободном доступе. Во время опытов и в процессе выведения крыс из эксперимента соблюдались требования Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

Для моделирования острой интоксикации ЦМ крыс делили методом случайной выборки на 8 групп ($n=10$). Крысы 1-й, 3-й, 5-й и 7-й групп были контрольными и внутрижелудочно получали физиологический раствор. Животные 2-й, 4-й, 6-й и 8-й групп были подвергнуты однократному внутрижелудочному введению ЦМ в дозе $137,5$ мг/кг массы тела, что составляет - LD_{50} . Выведение крыс из эксперимента осуществляли в четыре срока. Животных 1-й и 2-й групп – через сутки, 3-й и 4-й – через трое суток, 5-й и 6-й – через семь суток, 7-й и 8-й – через тридцать суток.

Для изучения влияния низких доз ЦМ (хронической интоксикации) дополнительно было сформировано 6 экспериментальных групп по 10 животных в каждой. Крысы 9-й, 11-й и 13-й групп были контрольными и ежедневно внутрижелу-

дочно получали физиологический раствор. Крысам 10-й, 12-й и 14-й групп ежедневно вводили ЦМ в дозах по $2,75$ мг/кг, что составляло $1/100 LD_{50}$. Выведение животных из эксперимента осуществляли в три срока: крыс 9-й и 10-й групп – через 30 суток, 11-й и 12-й – 60 суток, 13-й и 14-й групп – через 120 суток после начала эксперимента. При проведении острого и хронического экспериментов использовали циперметринсодержащий препарат «Шарпей» (ЗАО Фирма «Август», Россия).

В сыворотке крови крыс определяли содержание адренкортикотропного гормона (АКТГ), прогестерона и кортикостерона. Надпочечники животных извлекали и взвешивали. Правые надпочечники гомогенизировали при $0-2^{\circ}C$ и в полученном гомогенате определяли содержание прогестерона и кортикостерона. Содержание АКТГ, прогестерона и кортикостерона определяли прямым конкурентным методом ИФА с иммобилизованными на твердую фазу антителами. Для ИФА использовали реагенты фирм «DRG International, Inc.» (США) и «Cusabio Biotech Co., Ltd» (Китай).

Для оценки адаптационных возможностей организма крыс проводили патоморфологическое исследование надпочечников в динамике при острой интоксикации и хроническом отравлении. Левые надпочечники фиксировали в 4%-ном нейтральном растворе формальдегида. Обезживание проб проводили в спиртах восходящей концентрации, после чего материал заливали в парафин. Срезы толщиной $4-5$ мкм получали с парафиновых блоков на ротационном микротоме и окрашивали их гематоксилином и эозином. Микрофотосъемку гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Альтами БИО 1 («Альтами», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc, USA). Экспериментальные данные проверяли на нормальность распределения выборок при помощи W -критерия Шапиро–Уилка и обрабатывали при помощи непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Результаты представлены как Me – медиана, $Q1$ – нижний квартиль, $Q3$ – верхний квартиль. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что острое отравление экспериментальных животных ЦМ в дозе $1/2 LD_{50}$ сопровождается гиперпродукцией АКТГ в первые сутки после введения препарата с последующим развитием гормонального дефицита на третьи и седьмые сутки наблюдения (рис. 1А). Через 30 суток после острой интоксикации отмечено восстановление уровня АКТГ у крыс до значения данного показателя в контрольной группе.

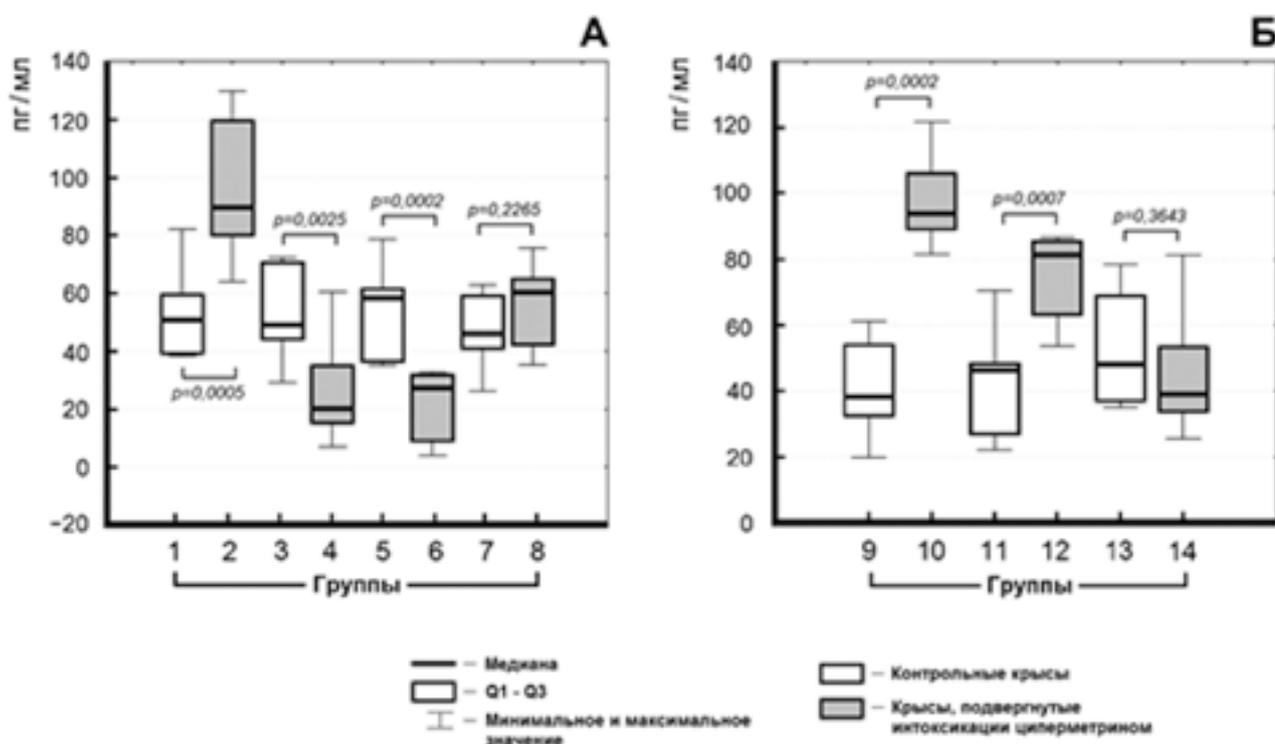


Рис. 1. Уровень АКТГ в сыворотке крови крыс, подвергнутых острой (А) и хронической (Б) интоксикации циперметрином.

Острое отравление ЦМ сопровождалось нарушением синтеза стероидных гормонов надпочечниками. Снижение уровня прогестерона в сыворотке крови крыс, подвергнутых затравке ЦМ, отмечено во все сроки наблюдения (табл. 1). Дефицит прогестерона, развивающийся в ответ на введение крысам высокой дозы ЦМ, может быть причиной снижения синтеза кортикостероидов, так как он является их предшественником [12]. Кроме того, снижение содержания прогестерона под влиянием острой интоксикации ЦМ отмечено и в ткани надпочечников, что, однако, может указывать как на угнетение его синтеза, так и повышенный расход на образование других стероидных гормонов надпочечников.

Введение токсической дозы ЦМ способствовало выбросу большого количества кортикостерона в кровь в первые трое суток эксперимента. Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс 2-й группы был на 39,8, а 4-й – на 51,4% выше, чем в соответствующих контрольных группах (табл. 1). Это свидетельствует о развитии стресс-реакции организма на воздействие токсиканта. В более поздние сроки наблюдения мы обнаружили стойкую гипокортикостеронемия. Так, на седьмые сутки эксперимента отмечали снижение кортикостерона в сыворотке крови крыс 6-й группы на 52,6, а 8-й – на 43,3% в сравнении с соответствующими контрольными показателями.

В ткани надпочечников также изменилось содержание кортикостерона после введения ЦМ: в первые сутки увеличилось, на третьи сутки приблизилось к норме, а на седьмые и тридцатые сутки отмечался дефицит гормона (табл. 1).

Ежедневное введение ЦМ в дозе 2,75 мг/кг в течение тридцати суток способствует выбросу в кровь большого количества АКТГ (рис. 1Б). Он стимулирует работу надпочечников, главным образом способствуя усиленному биосинтезу глюкокортикоидов [12]. По истечении шестидесяти суток сохраняется высокий уровень АКТГ в крови экспериментальных животных, но через 4 месяца после начала эксперимента гормональная активность передней доли гипофиза снижается и уровень АКТГ достигает контрольных значений.

Хроническая интоксикация ЦМ в течение тридцати дней вызывает снижение в сыворотке крови экспериментальных животных прогестерона на фоне увеличения концентрации кортикостерона. Так, уровень прогестерона в сыворотке крови животных 10-й группы был на 30,0% ниже, а кортикостерона – на 58,8% выше по сравнению с соответствующими показателями контрольных животных (табл. 2). В последующем гипопрогестеронемия прогрессировала, а степень выраженности гиперкортикостеронемии снижалась. Однако через 4 месяца после начала

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови и ткани надпочечников у крыс после однократного введения циперметрина в дозе $\frac{1}{2}$ ЛД₅₀ (137,5 мг/кг массы тела), Ме (Q₁-Q₃)

Группа	Прогестерон		Кортикостерон	
	Сыворотка крови	Надпочечники	Сыворотка крови	Надпочечники
	нг/мл	нг/мг ткани	нмоль/л	нг/мг ткани
1 сут				
1-я n=10	9,40 (7,20-10,7)	1,77 (1,44-2,14)	417 (378-500)	17,9 (13,0-19,3)
2-я n=10	3,66 (2,52-4,74) p=0,0007	0,810 (0,370-0,960) p=0,0009	693 (574-721) p=0,0003	16,41 (13,59-17,8) p=0,0012
3 сут				
3-я n=10	6,22 (3,94-11,1)	1,71 (1,27-1,86)	395 (366-470)	16,4 (13,6-17,8)
4-я n=10	1,93 (1,23-4,12) p=0,0052	0,747 (0,695-1,468) p=0,0041	598 (549-699) p=0,0007	14,7 (9,73-15,91) p=0,1124
7 сут				
5-я n=10	8,55 (6,37-10,7)	1,53 (1,20-2,22)	428 (368-502)	17,5 (11,5-19,3)
6-я n=10	5,36 (1,30-5,72) p=0,0025	0,570 (0,340-0,731) p=0,0004	173 (134-287) p=0,0008	7,31 (4,21-8,21) p=0,0004
30 сут				
7-я n=10	7,67 (5,21-11,8)	1,63 (1,21-1,82)	466 (304-496)	15,3 (11,1-21,1)
8-я n=10	3,13 (1,00-6,01) p=0,0082	0,59 (0,436-0,968) p=0,0007	264 (178-272) p=0,0025	8,91 (4,78-9,82) p=0,0009

Здесь и в табл. 2: p – уровень статистической значимости различий по отношению к соответствующему контролю.

опыта концентрация прогестерона в сыворотке крови крыс начала возрастать, но еще не достигла контрольного уровня в этот период. Содержание кортикостерона оставалось высоким, хотя различия с контролем были менее выражены.

Содержание гормонов в ткани надпочечников при хронической интоксикации изменялось несколько иначе. Через 30 суток содержание прогестерона в надпочечниках крыс 10-й группы было снижено на 17,4% в сравнении с 9-й (контрольной) группой. Это может быть связано с интенсивным вовлечением его в синтез кортикостерона, концентрация которого в надпочечниках крыс 10-й группы была на 60,6% выше аналогичного контрольного показателя (табл. 2). В последую-

щие периоды исследования (через 2 и 4 месяца) статистически значимых различий в содержании прогестерона не отмечали. Уровень кортикостерона оставался выше контрольных значений, но статистически значимые различия через 4 месяца исчезали.

Гистоисследование надпочечников также показало, что интоксикация ЦМ в дозе $\frac{1}{2}$ ЛД₅₀ вызывает повышение морфофункциональной активности надпочечников в течение первых трех суток после введения препарата. В адаптивную реакцию в большей степени вовлекаются пучковая и сетчатая зоны. Основными критериями повышения морфофункциональной активности служат увеличенные размеры ядер секреторных

Таблица 2

Содержание гормонов в сыворотке крови и ткани надпочечников у крыс, подвергнутых хронической интоксикации циперметрином в дозе 1/100 ЛД₅₀ (2,75 мг/кг/сут), Ме (Q₁-Q₃)

Группа	Прогестерон		Кортикостерон	
	Сыворотка крови	Надпочечники	Сыворотка крови	Надпочечники
	нг/мл	нг/мг ткани	нмоль/л	нг/мг ткани
30 сут				
9-я n=10	7,66 (5,99-11,8)	1,67 (1,33-1,94)	483 (321-513)	18,83 (13,29-23,45)
10-я n=10	5,36 (3,23-8,24) p=0,0413	1,38 (1,19-1,54) p=0,0284	767 (738-842) p=0,0002	30,24 (25,07-33,18) p=0,0019
60 сут				
11-я n=10	8,67 (8,00-10,58)	1,41 (1,27-1,8)	447 (390-540)	20,59 (13,96-21,75)
12-я n=10	2,28 (1,61-5,94) p=0,0002	1,28 (1,05-1,44) p=0,1730	717 (598-745) p=0,0015	26,57 (25,5-32,46) p=0,0002
120 сут				
13-я n=10	9,78 (7,43-10,93)	1,54 (1,40-1,88)	401 (332-426)	19,86 (16,42-20,63)
14-я n=10	6,47 (4,43-8,92) p=0,0695	1,63 (1,48-1,78) p=0,8797	450 (357-512) p=0,3258	20,64 (19,57-26,53) p=0,0963

клеток и повышенное кровенаполнение сосудов указанных зон.

В динамике эксперимента происходит постепенное снижение кровенаполнения и уменьшение площади ядер эндокриноцитов с накоплением липидных капель в цитоплазме клеток. Однако через 30 суток указанные изменения становятся менее выраженными, хотя различия по сравнению с контролем сохраняются.

При хронической интоксикации циперметрином в дозе 1/100 ЛД₅₀ признаки повышенной морфофункциональной активности надпочечников сохраняются на протяжении 60 суток. Лишь через 4 месяца после начала опыта происходит уменьшение доли секреторных клеток с крупными, активно функционирующими ядрами, что в полной мере объясняет снижение в этот период концентрации кортикостерона в сыворотке крови животных опытной группы. Тем не менее снижение дозы ЦМ до 1/100 ЛД₅₀ (2,75 мг/кг) даже при возрастании кратности воздействия на организм животных вызывает более длительную стимуляцию гормональной активности надпочечников, чем однократное введение токсической дозы.

Заключение. Острая интоксикация крыс циперметрином в дозе 1/2 ЛД₅₀ сопровождается снижением содержания прогестерона в сыворотке крови и ткани надпочечников. При этом в течение первых трех суток после отравления отмечается гиперкортикостеронемия. Уровень кортикостерона в надпочечниках резко снижается через 7 суток и не достигает контрольного фона по истечении месяца. При хронической интоксикации циперметрином в дозе 1/100 ЛД₅₀ минимальный уровень прогестерона в сыворотке крови и ткани надпочечников отмечается через 2 месяца после начала опыта. Содержание кортикостерона в крови и надпочечниках достигает максимума через 30 суток, затем постепенно снижается и через 4 месяца статистически значимые изменения относительно контроля исчезают. Морфологическими критериями усиления, а затем угнетения функции надпочечников служат размеры эндокриноцитов и их ядер, интенсивность вакуолизации клеток, отражающая степень накопления липидов, и выраженность кровенаполнения сосудов пучковой и сетчатой зон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубровин А.Н., Новосадов И.Н. Проблемы использования приемов борьбы с основными вредителями и болезнями сои. Защита и карантин растений. 2015; 11: 32-4.
2. Еремина О.Ю., Рославцева С.А., Ибрагимхалилова И.В., Алексеева М.А. Меры борьбы с блохами в населенных пунктах (обзор литературы 2000-2012 гг.). Дезинфекционное дело. 2014; 1: 52-9.
3. Ильницкая А.В., Березняк И.В., Тарасова Л.С. Профилактика нарушений здоровья при применении пестицидов в личных и фермерских подсобных хозяйствах. Здравоохранение Российской Федерации. 2016; 60(1): 31-4.
4. Костина М.Н., Алешо Н.А. Эпидемиологическая опасность муравьев в медицинских организациях и способы борьбы с ними. Пест-менеджмент. 2016; 3: 42-7.
5. Федоренко Ю.М. Деградация циперметрина в плодах яблони в условиях интенсивного садоводства. Субтропическое и декоративное садоводство. 2012; 47(2): 200-6.
6. Yuan Y., Chen C., Zheng C., Wang X., Yang G., Wang Q. et al. Residue of chlorpyrifos and cypermethrin in vegetables and probabilistic exposure assessment for consumers in Zhejiang Province, China. Food Control. 2014; 36(1): 63-8.
7. Ferre D.M., Quero A.A.M., Hernandez A.F., Hynes V., Tornello M.J., Luders C. et al. Potential risks of dietary exposure to chlorpyrifos and cypermethrin from their use in fruit/vegetable crops and beef cattle productions. Environ. Monit. Assess. 2018; 190(5): 292.
8. Yang Y.Q., Yiin L.M. Daily Intake Estimation for Young Children's Ingestion of Residential Dust and Soils Contaminated with Chlorpyrifos and Cypermethrin in Taiwan. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15(7): E1327.
9. Bhaskar E.M., Moorthy S., Ganeshwala G., Abraham G. Cardiac conduction disturbance due to prallethrin (pyrethroid) poisoning. J. Med. Toxicol. 2010; 6(1): 27-30.
10. Dallegre A., Pizzolato T.M., Barreto F., Bica V.C., Eljarrat E., Barceló D. Residue of insecticides in foodstuff and dietary exposure assessment of Brazilian citizens. Food Chem. Toxicol. 2018; 115: 329-35.
11. Saillenfait A.M., Ndiaye D., Sabate J.P. Pyrethroids: exposure and health effects – an update. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2015; 218(3): 281-92.
12. Nussey S., Whitehead S. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001.

REFERENCES:

1. Dubrovin A.N., Novosadov I.N. Problems with methods used to control main soybeans pests and diseases. Zashchita i karantin rasteniy. 2015; 11: 32 – 34 (in Russian).
2. Eremina O.Yu., Roslavtseva S.A., Ibragimkhalilova I.V., Alekseev M.A. Flea control measures in populated locality (literature review 2000-2012). Dezinfektsionnoe delo. 2014; 1:52 – 59 (in Russian).
3. Il'nitskaya A.V., Berезnyak I.V., Tarasova L.S. The prevention of health disorders under application of pesticides in personal and farmer personal subsidiary plots. Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii. 2016; 60(1): 31–34 (in Russian).
4. Kostina M.N., Alesho N.A. Epidemiological risk associated with ants in medical organizations and measures of their control. Pest Management. 2016; 3: 42–47 (in Russian).
5. Fedorenko Yu.M. Degradation of cypermethrin in apple tree fruits in intensive horticulture. Subtropicheskoe i dekorativnoye sadovodstvo. 2012; 47(2): 200–206 (in Russian).
6. Yuan Y., Chen C., Zheng C., Wang X., Yang G., Wang Q. et al. Residue of chlorpyrifos and cypermethrin in vegetables and probabilistic exposure assessment for consumers in Zhejiang Province, China. Food Control. 2014; 36(1): 63-8.
7. Ferre D.M., Quero A.A.M., Hernandez A.F., Hynes V., Tornello M.J., Luders C. et al. Potential risks of dietary exposure to chlorpyrifos and cypermethrin from their use in fruit/vegetable crops and beef cattle productions. Environ. Monit. Assess. 2018; 190(5): 292.
8. Yang Y.Q., Yiin L.M. Daily Intake Estimation for Young Children's Ingestion of Residential Dust and Soils Contaminated with Chlorpyrifos and Cypermethrin in Taiwan. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15(7): E1327.
9. Bhaskar E.M., Moorthy S., Ganeshwala G., Abraham G. Cardiac conduction disturbance due to prallethrin (pyrethroid) poisoning. J. Med. Toxicol. 2010; 6(1): 27-30.
10. Dallegre A., Pizzolato T.M., Barreto F., Bica V.C., Eljarrat E., Barceló D. Residue of insecticides in foodstuff and dietary exposure assessment of Brazilian citizens. Food Chem. Toxicol. 2018; 115: 329-35.
11. Saillenfait A.M., Ndiaye D., Sabate J.P. Pyrethroids: exposure and health effects – an update. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2015; 218(3): 281-92.
12. Nussey S., Whitehead S. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001.

E.A. Chigrinsky¹, V.D. Konvay¹, Yu.N. Fedorov², L.K. Gerunova³, V.I. Gerunov³

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN LABORATORY ANIMALS UNDER EXPERIMENTAL INTOXICATION WITH CYPERMETHRIN

¹Omsk State Medical University, RF Ministry of Health, 644099, Omsk, Russian Federation

²All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry, 141142, Biokombinat, Moscow region, Russian Federation

³P.A. Stolypin Omsk State Agrarian University, 644008, Omsk, Russian Federation

The research objective was to evaluate the morphofunctional state of the adrenal glands in laboratory animals in conditions of acute and chronic intoxication with cypermethrin. Studies were performed on 140 male rats of the Wistar line. To simulate an acute intoxication cypermethrin was single injected into the stomach in a dose of half of LD₅₀ followed by observation of the animals for 30 days. In the study of chronic intoxication cypermethrin was administered to rats in a dose of 1/100 of LD₅₀. The experiment has lasted for 120 days.

At the initial stage of the experiment the acute intoxication of rats with cypermethrin caused hyper- and then hyposecretion of adrenocorticotrophic hormone. The content of progesterone in the blood serum and adrenal tissue decreased in animals. During the first three days after the poisoning there was an increase in the concentration of corticosterone in the blood serum. To the end of the 7th day the concentration of this hormone in adrenal tissue decreased sharply and did not reach the control background after a month. Chronic intoxication with cypermethrin caused hypersecretion of adrenocorticotrophic hormone for two months with the subsequent normalization of its level in the blood. The disturbance of progesterone synthesis in the adrenal glands during chronic intoxication is indicated by fluctuation of its concentration in blood 30 days after the start of the experiment. There was found high level of corticosterone in blood and adrenal glands for two months, and then it decreased to a control level. Morphological criteria for amplification and then suppression of adrenal function are the dimension of endocrine cells and their nuclei, the intensity of cell vacuolation suggesting the degree of lipids accumulation, and the severity of blood filling in the vessels of the beam and reticular zones.

Keywords: pesticides, synthetic pyrethroids, cypermethrin, adrenal glands, steroid hormones.

Переработанный материал поступил в редакцию 28.11.2018 г.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 574.24 : 57.044 : 615.099

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ТРОТИЛА НА МИКРОФЛОРУ ПОЧВЫ

А.А. Масленников, С.А. Демидова

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России), 400048, г. Волгоград, Российская Федерация

Проведена экспериментальная оценка опасности содержания тротила в почве по одному из наиболее значимых общесанитарных показателей вредности – микробиоценозу.

В качестве тест-организмов использовали: *E. coli*, микромицеты, актиномицеты и сапрофитные бактерии, которые выращивали на средах, специфических для каждого вида микрофлоры.

Установлено, что при содержании токсиканта в грунте на уровнях 20,0 и 10,0 мг/кг в течение всего эксперимента выявлен существенный рост колоний *E. coli*, достигавший 458,87 % (относительно контроля), что свидетельствует о торможении процесса самоочищения почвы.

Кроме того, соединение в данных концентрациях способствовало значимому росту колоний микромицетов (до 200,00 %), указывающее на его накопление в почве, где грибы выступают в роли индикаторов (накопителей токсина).

В то же время вещество на уровне 20,0 мг/кг вызывало угнетение жизнедеятельности актиномицетов, достигавшее 50,27 %. Численность колоний сапрофитной микрофлоры также достоверно уменьшалась в почвенной смеси при содержании химагента на уровнях 20,0 и 10,0 мг/кг.

По данному виду общесанитарного показателя вредности концентрация тротила – 10,0 мг/кг принята в качестве пороговой, а значение 2,0 мг/кг – как недействующее.

Полученные данные учтены при последующей разработке гигиенического норматива данного взрывчатого вещества.

Ключевые слова: тротил, почва, микробиоценоз, токсическое действие, пороговая и недействующая концентрация.

Введение. В процессе длительного периода времени взрывчатые вещества (ВВ) широко используются во многих странах мира в оборонной промышленности и отдельных видах хозяйственной деятельности (буровые работы, горноразведочные выработки, проведение тоннелей, взрывание льда и др.) [1].

Международной проблемой в последние годы являются участвовавшие случаи использования взрывчатых веществ в террористических акциях [2].

К числу наиболее распространенных видов ВВ относится тротил. В нашей стране предприятия

по его производству входят в категорию химически опасных производственных объектов [3].

Опасность применения тротила помимо основного назначения (бризантность, фугасность, детонационная волна и др.) заключается в загрязнении зданий, сооружений и объектов окружающей среды токсичными газами, которые образуются в процессе химической реакции взрывчатого превращения, а также компонентами, входящими в состав данного соединения [4].

Для защиты здоровья контактирующих от токсического воздействия ВВ, включая тротил, экс-

Масленников Александр Александрович (Maslennikov Aleksandr Aleksandrovich), доктор биологических наук, заведующий лабораторией экологической токсикологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, maslennikov@rihtop.ru

Демидова Светлана Александровна (Demidova Svetlana Aleksandrovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической токсикологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, demidova@rihtop.ru.

периментально обосновываются соответствующие гигиенические нормативы (ПДК, ПДУ), обеспечивающие их безопасное содержание в производственной зоне и объектах окружающей среды. Разработаны концептуальные подходы по обоснованию стандартов безопасности после деконтаминации поверхности помещений, загрязнённых в результате химических чрезвычайных ситуаций [5, 6].

В то же время на момент выполнения работы экспериментальные данные об опасности содержания тротила в почве отсутствовали, что и послужило *целью настоящих исследований*, необходимых для последующей разработки соответствующего гигиенического норматива.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследований использован стандартный образец тротила (2,4,6-тринитротолуол, ТНТ, $C_7H_5N_3O_6$), номер CAS – 118-96-7, удельной плотностью $d_4^{20} = 1,663$ г/см³ и молекулярной массой 227,0. Данное соединение представляет собой порошкообразное соединение кремового цвета. Растворимость в воде при температуре 20,0 °С составляет 0,013 г на 100,0 г, при 100,0 °С – 0,15% [7].

Объём и методология проведенных экспериментальных работ соответствовали требованиям действующих «Методических рекомендаций по обоснованию ПДК химических веществ в почве» [8] и руководства «Гигиеническое нормирование химических веществ в почве» [9].

При выполнении микробиологических исследований, формировали смесь почвы и модельного почвенного эталона (МПЭ) с таким расчётом, чтобы содержание углерода в ней составляло 0,5 %. В качестве МПЭ использовали предварительно подготовленный среднезернистый карьерный песок, отобранный с глубины не менее 3-х метров от поверхности почвы [8, 9]. Такой грунт в меньшей степени способствует ускоренному распаду химических веществ с учётом биологического фактора [9]. В работе применена модельная смесь (почва и МПЭ) в соотношении 1:2. Почвенным образцом служил дерново-подзолистый грунт (верхний слой 0,0 – 25,0 см) средней полосы европейской части России.

В соответствии с «Методическими рекомендациями...» [8] в качестве тест-организмов использовали: *E. coli*, микромицеты, актиномицеты и сапрофитные бактерии. Общую численность микробных сообществ учитывали при их выращивании на следующих средах: *E. coli* – среда Эндо; микромицеты (почвенные грибы) – среда Чапека; актиномицеты – крахмало-аммиачный агар; сапрофитные бактерии – почвенный агар [8 – 11].

Целесообразность включения в исследования почвенных грибов, участвующих в минерализации органических веществ и образовании гу-

муса, обусловлена тем, что последние являются высокочувствительной группой почвенной микрофлоры к воздействию ксенобиотиков [8 – 11].

Актиномицеты – группа микроорганизмов с чертами организации бактерий и простейших грибов распространены в почве, отвечающие за биохимические процессы в почве [11, 12].

Сапрофитные бактерии представляют наиболее многочисленную и активную группу почвенного микробиоценоза, играющую важную роль в любых процессах самоочищения почвы (разложение органических соединений синтетического, растительного и животного происхождения) [11, 12].

E. coli, как условно-патогенная микрофлора является индикатором загрязнения. Возрастание и уменьшение количества колоний данных бактерий относительно контроля свидетельствует об изменении процесса самоочищения почвы [8]. В настоящих исследованиях использован музейный штамм *E. coli*.

Воздействие экотоксиканта на микробиоценоз оценивали при его поступлении в почву в концентрациях 20,0, 10,0 и 2,0 мг/кг.

Схема проведения экспериментов сводилась к следующему. В течение всего периода исследований сосуды с почвенной смесью (как с загрязненной веществом, так и контрольной) выдерживали при комнатной температуре (20,0 – 25,0 °С) в темноте. С целью поддержания необходимой влажности (60,0 % от полной влагоёмкости) периодически в них добавляли стерильную водопроводную воду. Длительность микробиологических посевов для микромицетов, актиномицетов и сапрофитных бактерий составила 14 дней, а для *E. coli* – 7 суток [8, 9]. Показатели рН-среды водных вытяжек из почвенной смеси (ПС), приготовленных при соотношении ПС: вода – 1:10, были нейтральными (рН 7-8) [11, 12].

В сосуды, содержащие модельную почву, загрязненную и незагрязненную веществом, вносили приготовленную суспензию культуры *E. coli*, плотность которой по стандарту мутности равна 10,0 ед. [8], в количестве 1,0 мл исходной взвеси на 1,0 кг почвы.

Чашки Петри с указанными питательными средами, загрязненными исследуемым химагентом, выдерживали в течение всего эксперимента в термостатах при температуре от 25,0 до 37,0 °С, в зависимости от вида тестируемых микроорганизмов [8 – 11].

Посев бактерий, актиномицетов и почвенных грибов проводили при разведении ПС в стерильной водопроводной воде в интервале от 1:10 до 1:10000, соответственно каждому виду микрофлоры [9 – 11].

Внесение в чашки Петри с питательными средами тестируемых культур микрофлоры осу-

ществляли капельным методом; почвенных грибов – поверхностным методом [8 – 11].

В соответствии с инструктивно-методическими документами подсчёт численности колоний микромицетов, актиномицетов, сапрофитных бактерий и *E. coli* проводили визуально, а затем рассчитывали по соответствующей формуле [8 – 12].

В качестве критерия вредного действия вещества принимали уровень подавления роста всех тестируемых микроорганизмов, а так же стимуляцию развития колоний микромицетов и *E. coli* на 50,0 % относительно контроля [8, 9].

Результаты и обсуждение. В ходе работ установлено, что при содержании тротила в грунте на уровнях 20,0 и 10,0 мг/кг в течение всего эксперимента выявлен достоверно значимый рост колоний *E. coli* от 53,38 % до 458,87 % (табл. 1). Это свидетельствует о тор-

можении процесса самоочищения почвы от кишечных палочек [8, 9].

Так же при содержании в почве тротила в указанных концентрациях с 1-х по 7-е сутки эксперимента зарегистрирован значимый рост колоний микромицетов до 200,00 % (табл. 2), который вызывает на накопление в почве химагента, где грибы выступают в роли индикаторов (накопителей токсина) [8, 9].

В противоположность отмеченному внесение вещества в модельную смесь на уровне 20,0 мг/кг вызывало на 3-и сутки опыта угнетение жизнедеятельности актиномицетов, достигавшее 50,27 % (табл. 3).

Помимо указанного, выявлено отрицательное воздействие токсиканта (до 58,50 %) в концентрациях 20,0 и 10,0 мг/кг на сапрофитную микрофлору, отмечавшееся на 3-и и 10-е сутки эксперимента (табл. 4).

Таблица 1

Влияние тротила на численность *E. coli* (КОЕ, тыс. ед. / 1 г почвы с учетом влажности)

Период посева, сутки	Контроль	Содержание тротила в почвенной смеси, мг/кг						
		20,0		10,0		2,0		
	М	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	
0 (фон)	489,95	-	-	-	-	-	-	
1	310,00	1732,50	458,87* ↑	479,59	54,71* ↑	231,67	25,27	
2	311,67	530,00	70,00* ↑	521,67	67,38* ↑	239,17	23,26	
5	358,35	556,65	55,34* ↑	549,62	53,38* ↑	448,57	25,18	
7	204,51	443,34	116,78* ↑	326,67	59,73* ↑	114,17	44,17	

Примечание: в этой и последующих таблицах символами *↑↓ обозначены достоверные изменения показателей и их направленность относительно контроля

Таблица 2

Влияние тротила на численность микромицетов (КОЕ, тыс. ед. / 1 г почвы с учетом влажности)

Период посева, сутки	Контроль	Содержание тротила в почвенной смеси, мг/кг						
		20,0		10,0		2,0		
	М	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	
0 (фон)	1,85	-	-	-	-	-	-	
1	0,75	2,25	200,00* ↑	1,42	89,33* ↑	0,83	10,67	
3	1,50	2,50	66,67* ↑	1,92	28,00	1,00	33,33	
7	1,00	0,92	8,00	1,83	83,00* ↑	1,08	8,00	
10	1,67	1,33	20,36	1,92	14,97	1,33	20,36	
14	2,13	2,25	5,63	1,25	41,31	1,92	9,86	

Таблица 3

Влияние тротила на численность актиномицетов (КОЕ, тыс. ед. / 1 г почвы с учетом влажности)

Период посева, сутки	Контроль	Содержание тротила в почвенной смеси, мг/кг					
		20,0		10,0		2,0	
	М	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %
0 (фон)	5712,15	-	-	-	-	-	-
1	4220,00	5766,63	36,65	5549,96	31,52	5175,00	22,63
3	6970,88	3466,67	50,27* ↓	7700,00	10,46	6100,00	12,49
7	9200,00	8016,72	12,86	6491,63	29,44	9000,04	2,17
10	13216,72	8833,34	33,17	11299,97	14,50	12408,38	6,12
14	4416,67	4660,88	5,53	5566,67	26,04	5766,67	30,57

Таблица 4

Влияние тротила на численность сапрофитной микрофлоры (КОЕ, тыс. ед. / 1 г почвы с учетом влажности)

Период посева, сутки	Конт-роль	Содержание тротила в почвенной смеси, мг/кг					
		20,0		10,0		2,0	
	М	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %	М	эффект воздействия, %
0 (фон)	7758,73	-	-	-	-	-	-
1	5525,04	6912,54	25,11	6308,34	14,18	5033,34	8,90
3	10383,38	5083,29	51,04* ↓	5091,67	50,96* ↓	7766,63	25,20
7	7308,34	8754,13	19,78	5925,00	18,93	5858,34	19,84
10	9558,34	4450,04	53,44* ↓	3966,63	58,50* ↓	11483,34	20,14
14	6639,63	7758,34	16,85	7100,00	6,93	6225,04	6,24

С учётом изложенного концентрацию тротила – 10,0 мг/кг можно принять в качестве пороговой, а значение 2,0 мг/кг – как недействующее по данному виду общесанитарного показателя вредности.

Обобщенный анализ приведенных данных свидетельствует о том, что тестируемое взрывчатое вещество оказывало негативное влияние на микробиоценоз почвы.

Выявленные изменения представляют собой «классическую» картину нарушения процессов самоочищения и самовосстановления почвы под воздействием экотоксиканта. Действительно, содержание тротила в исследуемой биосреде приводило к резкому дисбалансу соотношения оцениваемых видов микрофлоры. В частности, в почвенной смеси установлено снижение количества клеток сапрофитных групп: акти-

номицетов и сапрофитных бактерий, отвечающих за разложение органических соединений синтетического, растительного и животного происхождения, необходимое для равномерного протекания биохимических процессов (нитрификация, ферментация, дыхание и т.п.). На этом фоне резко возростала численность колоний микромицетов (индикаторов-накопителей токсина) и особенно условно-патогенных бактерий *E. coli*.

При этом особая опасность, попадания тротила в данную биосреду, заключалась в широте токсического эффекта, реализованное в изменении численности всех оцениваемых видов почвенной микрофлоры, что согласуется с результатами аналогичных исследований боевых отравляющих веществ кожно-нарывного и нервно-паралитического действия [13].

Полученные данные необходимо учитывать при обращении с данным взрывчатым веществом.

Выводы.

1. Поступление тротила в почву сопровождается токсическим влиянием на исследуемые группы микрофлоры данной экосистемы.

2. Наиболее чувствительными тест – объектами при воздействии оцениваемого соединения оказались бактерии *Escherichia coli* и микромитозы.

3. Допустимая концентрация тротила на микробиоценоз почвы составляет 2,0 мг/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взрывчатые вещества – основные понятия, применение, классификация. Available at: <http://fb.ru/article/47526/vzryvchatyie-veschestva---osnovnyie-ponyatiya-primenenie-klassifikatsiya>.
2. Взрывные вещества и взрывные устройства, применяемые при совершении террористических актов. Available at: <http://mirznani.com/a/23063/vzryvnye-veschestva-i-vzryvnye-ustroystva-primenyaemye-pri-sovershenii-terroristicheskikh-aktov>.
3. Федеральный закон от 21.07.1997 № 116-ФЗ (ред. от 07.03.2017) «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» (с изм. и доп., вступ. в силу с 25.03.2017). Available

- at: Доступ из справ.-правовой системы «Консультант Плюс».
4. Об экологической чистоте взрывчатых веществ. Available at: <http://mirznani.com/a/10955/ob-ekologicheskoy-chistote-vzryvchatykh-veschestv>.
 5. Филатов Б.Н., Британов Н.Г., Кирюхин В.В., Масленников А.А., Точилкина Л.П., Клаучек В.В. Разработка стандартов безопасности после деkontаминации поверхностей помещений, загрязненных в результате химических чрезвычайных ситуаций. Химическая и биологическая безопасность. 2007; 6 (36): 3–9.
 6. Филатов Б.Н., Британов Н.Г., Точилкина Л.П., Жуков В.Е., Масленников А.А., Игнатенко М.Н., Волчек К. Регла-

- менты деkontаминации поверхностей, загрязненных в результате химических чрезвычайных ситуаций (концептуальные подходы). Медицина труда и промышленная экология. 2011;7: 37–42.
7. Пиротехника. Справочник по взрывчатым веществам, порохам и пиротехническим составам. М.: Издание 6; 2008.
 8. МР № 2609 – Методические рекомендации по обоснованию ПДК химических веществ в почве. изд. 2-е. М.: 1982.
 9. Гончарук Е.И., Сидоренко Г.И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве. Руководство. М.: Медицина; 1986.
 10. Звягинцев Д.Г., ред. Методы почвенной микробиологии и биохимии. М.:

- Изд-во Моск. Ун-та; 1980.
11. Елинов Н.П., Заикина Н.А., Соколова И.П.; Елинова Н.П., ред. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии. Учебное пособие. М.: Медицина; 1988.
 12. Сидоренко Г.И., ред. Методы санитарно-микробиологического исследования объектов окружающей среды. М.: Медицина; 1978.
 13. Демидова С.А., Максимова Е.Ю., Масленников А.А., Юдина Е.В. Экспериментальная оценка токсического влияния отравляющих веществ кожно-нарывного и нервно-паралитического действия на микробиоценоз почвы. Токсикологический вестник. 2006; 2: 10-14.

REFERENCES:

1. Explosive substances - basic concepts, application, classification. Available at: <http://fb.ru/article/47526/vzryvchatyie-veschestva---osnovnyie-ponyatiya-primenenie-klassifikatsiya> (accessed 26 May 2018).
2. Explosives and explosive devices used in terrorist acts. Available at: <http://mirznani.com/a/23063/vzryvnye-veschestva-i-vzryvnye-ustroystva-primenyaemye-pri-sovershenii-terroristicheskikh-aktov> (accessed 30 May 2018).
3. Federal Law No. 116-FZ of 21.07.1997 (as amended on 07.03.2017) "On the Industrial Safety of Hazardous Production Facilities" (as amended and supplemented, entered into force on 25.03.2017). Available at:

- Access from the Legal System "Consultant Plus".
4. On the environmental cleanliness of explosives. Available at: <http://mirznani.com/a/10955/ob-ekologicheskoy-chistote-vzryvchatykh-veschestv> (accessed 30 May 2018).
 5. Filatov B.N., Britanov N.G., Kiryukhin V.V., Maslennikov A.A., Tochilkina L.P., Klauček V.V. Development of decontamination safety standards for room surfaces contaminated after chemical emergencies. *Khimicheskaya i biologicheskaya bezopasnost*. 2007; 6 (36): 3–9 (in Russian).
 6. Filatov B.N., Britanov N.G., Tochilkina L.P., Zhukov V.E., Maslennikov A.A., Ignatenko M.N., Volchek K. Regulations

- for decontamination of surfaces contaminated by chemical emergencies (conceptual approaches). *Meditsina труда i promyshlennaya ekologiya*. 2011;7: 37–42 (in Russian).
7. Piropravka. Explosives, gunpowder and pyrotechnic compounds manual. M.: Izdanie 6; 2008 (in Russian).
 8. МР № 2609 – Methodical recommendations on MPC substantiation of chemical substances in soil. изд. 2-е. М.: 1982 (in Russian).
 9. Goncharuk E.I., Sidorenko G.I. Hygienic regulation of chemicals in soil. Manual. M.: Meditsina; 1986 (in Russian).
 10. Zvyagintsev D.G., ed. Methods of soil microbiology and biochemistry.

- M.: Izdatelstvo Mosk. Un-ta; 1980 (in Russian).
11. Elinov N.P., Zaikina N.A., Sokolova I.P.; Elinov N.P., ed. Manual for laboratory studies in microbiology. Tutorial. M.: Meditsina; 1988 (in Russian).
 12. Sidorenko G.I., ed. Methods for sanitary-microbiological examination of environmental objects. M.: Meditsina; 1978 (in Russian).
 13. Demidova S.A., Maksimova E.YU., Maslennikov A.A., YUdina E.V. Experimental assessment of the toxic effect of blister-nasal and nerve-paralytic chemical agents on the soil microbiocenosis. *Toksikologicheskii vestnik*. 2006; 2: 10-14 (in Russian).

A.A. Maslennikov, S.A. Demidova

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF TOXIC EFFECTS OF TROTYL (TNT) ON SOIL MICROFLORA

Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology, Federal Medical and Biological Agency, 400048, Volgograd, Russian Federation

An experimental assessment of the hazard of trotyl content in the soil has been carried out according to one of the most significant sanitary indicators of harm - the microbiocenosis. *E. coli*, micromycetes, actinomycetes and saprophytic bacteria grown up in the specific to each microflora medium were used as test organisms. It was found that the content of the toxicant in the soil at the levels of 20.0 and 10.0 mg/kg during the experiment revealed a significant growth of *E. coli* (up to 458.87 % relative to the control) indicating the inhibition of the process of self-purification of the soil. In addition, TNT in these concentrations contributed to a significant growth of micromycete colonies (up to 200.00%) indicating its accumulation in the soil, where fungi act as indicators (toxin accumulators). At the same time the substance at the level of 20.0 mg/kg caused inhibition of vital activity of actinomycetes reaching 50.27 %. The number of colonies of saprophytic microflora also significantly decreased in the soil mixture with the content of the chemical at the levels of 20.0 and 10.0 mg/kg. According to this type of general health hazard indicator the concentration of TNT – 10.0 mg/kg has been accepted as a threshold, and the value of 2.0 mg/kg – as inactive. The data obtained are taken into account in the subsequent development of the hygienic standard for this explosive compound.

Keywords: trotyl, soil, microbiocenosis, toxic effect, threshold and inactive concentration.

Переработанный материал поступил в редакцию 14.11.2018 г.


СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

УДК 632.95

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ГИГИЕНЫ И ТОКСИКОЛОГИИ В СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ АГРОХИМИКАТОВ

В.Г. Сычѐв¹, О.А. Шаповал¹,
О.В. Ветрова², И.П. Можарова¹,
А.В. Истомин²

¹ФГБНУ «ВНИИ агрохимии»
им. Д.Н. Прянишникова, 127550,

г. Москва, Российская Федерация

²ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана»

Роспотребнадзора, 141014, Мытищи,
Российская Федерация

Статья посвящена итогам 10-ой юбилейной научно-практической конференции «Анапа-2018» «Перспективы использования инновационных форм удобрений, средств защиты и регуляторов роста растений в агротехнологиях сельскохозяйственных культур» с участием ведущих специалистов и руководителей в области агрохимического производства, профильных ведомств, Российской академии наук, Роспотребнадзора, Министерства сельского хозяйства. В рамках конференции был обсужден широкий спектр актуальных проблем по вопросам использования новых инновационных форм удобрений, средств защиты, регуляторов роста растений и технологии их применения в сельскохозяйственном производстве; вопросы государственной регистрации, сертификации и декларирования пестицидов и агрохимикатов.

Ключевые слова: агрохимикат, инновационные формы удобрений, сельскохозяйственные культуры, государственная регистрация.

В соответствии с «Перечнем научных мероприятий, проводимых подведомственными ФАНО России организациями в 2018 году» Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии имени Д.Н. Прянишникова организовал и провел 3-7 сентября 2018 года 10-ю юбилейную научно-практическую конференцию «Анапа-2018» «Перспективы использования инновационных форм удобрений, средств защиты и регуляторов роста растений в агротехнологиях сельскохозяйственных культур», в которой приняли участие ведущие специалисты Министерства сельского хозяйства Российской Федерации,

РАН, Роспотребнадзора, научно-исследовательских учреждений и высших учебных заведений, руководители и специалисты предприятий по производству и обеспечению сельского хозяйства пестицидами и агрохимикатами, руководители и специалисты сельскохозяйственных предприятий различных форм собственности, руководители и специалисты федеральных государственных бюджетных учреждений агрохимической службы и филиалов ФГБУ «Россельхозцентр».

В рамках конференции обсужден широкий спектр актуальных проблем по вопросам использования новых инновационных форм удобрений,

Сычѐв Виктор Гаврилович (Sychyov Viktor Gavrilovich), академик РАН, директор ФГБНУ «ВНИИ агрохимии» им. Д.Н. Прянишникова
Шаповал Ольга Александровна (Shapoval Olga Aleksandrovna), доктор сельскохозяйственных наук, заведующий отделом ФГБНУ «ВНИИ агрохимии» им. Д.Н. Прянишникова

Ветрова Ольга Викторовна (Vetrova Olga Viktorovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора, fnsg@yandex.ru

Можарова Ирина Петровна (Mozharova Irina Petrovna), кандидат сельскохозяйственных наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «ВНИИ агрохимии» им. Д.Н. Прянишникова

Истомин Александр Викторович (Istomin Aleksandr Viktorovich), доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора

средств защиты, регуляторов роста растений и технологии их применения в сельскохозяйственном производстве; вопросы государственной регистрации, сертификации и декларирования пестицидов и агрохимикатов в настоящее время и перспективы использования инновационных форм удобрений, средств защиты и регуляторов роста растений в развитии органического сельского хозяйства Российской Федерации. По ее итогам в специальном сборнике опубликовано 90 статей, из них более 30 докладов участников 10-й научно-практической конференции (Москва-Анапа, 2018.- 244 с.).

Большой интерес вызвал доклад Сычёва В.Г., академика РАН, директора ФГБНУ «ВНИИ агрохимии» им. Д.Н. Прянишникова (г. Москва), в котором были отражены вопросы изучения наиболее эффективного применения агрохимикатов в растениеводстве, плодоводстве, виноградарстве, овощеводстве, защищенном грунте. Автор отметил, что в настоящее время, получают развитие направления, связанные с появлением новых форм агрохимикатов, пестицидов их комбинаций; использованием перспективных препаратов на основе бактерий, грибов и других биологических агентов. За эти годы появились препараты для оздоровления почв, создания плодородных грунтов, рассматриваются современные способы применения агрохимикатов, новые технические средства по их внесению, а также современные способы диагностики, контроля качества агрохимических мероприятий, программирование урожаев и др.

Достигнутые во многих передовых странах рекордные урожаи сельскохозяйственных культур, требуют все более современных удобрений, содержащих наряду с макро- и микроудобрениями другие компоненты. Проводятся испытания добавок с ультрамикроэлементами (лантаноиды), органическими компонентами, живыми бактериальными присадками.

Производство минеральных удобрений в мире превысило 180 млн. тонн в пересчете на действующее вещество (д.в.), а к 2050 году планируется производить более 320. млн тонн д.в. Этому способствует рост численности населения, значительное сокращение площади пахотных земель, растущая потребность в альтернативных источниках энергии (биотопливо), требующих все более интенсивного растениеводства. Однако, применение минеральных удобрений в России остается на низком уровне. Из производимых в России, почти 20 млн. тонн минеральных удобрений (10% от мирового производства) применяется лишь 2,5 – 3,0 млн тонн, что составляет немногим более 25 кг д.в. на 1 га пашни. Для сравнения, в США и Китае с площади пашни в 100 млн га собирают более 500 млн тонн зерна

в год, то в России с такой же площади на уровне 100 млн тонн.

В странах Европы средняя урожайность зерновых достигает 9-10 т/га (в России 2,5 – 3,0 т/га). На каждый гектар зерновых в современных технологиях вносят до 200 кг д.в. азотных удобрений (в России 15 – 20 кг д.в.). Высокие уровни применения азотных удобрений требуют сбалансированного питания по фосфору и калию, а также внесения микроэлементов. Кроме того, обязательным является применение росторегулирующих препаратов от полегания и защитных мероприятий. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего развития химизации отечественного земледелия.

Основные исследования с агрохимическими средствами (минеральные удобрения) проводятся в Географической сети опытов с удобрениями, заложенной по инициативе Д.Н. Прянишникова в 1941 году. Уже более 75 лет Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии – научно-методический центр Геосети, осуществляет сбор и анализ данных длительных опытов с удобрениями. В систему Геосети входят 115 научных учреждений во всех почвенно-климатических зонах страны. Проводится более 150 полевых многолетних опытов с удобрениями, среди которых 15 длительностью более 70 лет.

Стратегия обеспечения продовольственной безопасности требует разработки современных приемов повышения урожайности культур, получения высококачественной продукции с минимальными затратами на их производство при одновременном сохранении и улучшении плодородия почв. Этим требованиям отвечает комплексное применение средств химизации в современных агротехнологиях.

Говоря о новых формах средств химизации, нельзя не остановиться на новых альтернативных направлениях хозяйствования – органическом (экологическое, биологическое, биодинамическое) земледелии, учитывая чрезмерное применение химических удобрений, средств защиты растений, химических мелиорантов, нередко приводящих к ухудшению качества сельскохозяйственной продукции, деградации почвенного плодородия, увеличение нагрузки на окружающую среду. Однако при всем желании исключить химические средства, получить и сохранить достойный урожай невозможно. С различными оговорками и требованиями к составу и условиям их применения все-таки допускается использование природных фосфатов, калийных солей (каинит, сильвинит), карбонатов кальция (мел, мергель, известняк, фосфатсодержащий мел), природных сульфатов Mg^{2+} , Ca^{2+} , серы и др., т.е. всего того, что применяется с минеральными удобрениями в более концентрированном виде.

Докладчик подчеркнул, что полное исключение в современных технологиях агрохимикатов и пестицидов – это в определенной степени «шаг назад» и ориентировано лишь на незначительное количество обеспеченных людей. Мировая же тенденция направлена на интенсификацию сельскохозяйственного производства, связанную с научно обоснованным, экологически безопасным и экономически обоснованным применением всех современных агрохимикатов. Примером того является защищенный грунт, позволяющий круглый год обеспечивать население овощами и основанный исключительно на применении минеральных удобрений.

В докладе академика РАН Завалина А.А. (Российская академия наук) отражены материалы указа президента «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» и Постановления правительства Российской Федерации «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития сельского хозяйства на 2017-2025 гг.»; также определены приоритетные направления, которые позволят получить научные и научно-технологические результаты и создать технологии, являющиеся основой инновационного развития внутреннего рынка продуктов и услуг, устойчивого положения России на внешнем рынке, и обеспечат переход к высокопродуктивному и экологически чистому агро- и аквахозяйству, разработке и внедрению систем рационального применения химической и биологической защиты сельскохозяйственных растений и животных, хранение и эффективную переработку сельскохозяйственной продукции, создание безопасных и качественных, в том числе функциональных продуктов питания.

В докладе Терешковой Л.П. (Роспотребнадзор) отражены важнейшие положения по безопасности агрохимикатов и пестицидов на всех этапах обращения от производства до использования, которые определены законодательными и нормативными правовыми актами Российской Федерации; они же являются основой принятых документов международного права в данной области. Так, в соответствии со статьей 16 Федерального закона от 19.07.1997 № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами» ответственность за проведение необходимых исследований препаратов по выявлению их токсикологических свойств, влияния на окружающую среду для обеспечения мер по безопасному обращению с ними, возложена на разработчиков препаратов.

В соответствии со статьей 11 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» индивидуальные предприниматели и юридические лица обязаны обеспечить безопасность для здо-

ровья человека выполняемых работ и оказываемых услуг, а также продукции производственно-технического назначения при их производстве, транспортировке, хранении и реализации населению; а также проводить работы по обоснованию безопасности для человека новых видов продукции и технологий ее производства, критериев безопасности и (или) безвредности факторов среды обитания и разрабатывать методы контроля за факторами среды обитания.

Конкретные положения, касающиеся оценки, испытаний и государственной регистрации пестицидов и агрохимикатов, заложены в разделе 15 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденных Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 №299. Развитие и конкретизация важнейших положений осуществлено в действующих санитарных правилах и нормах, принятых в Российской Федерации. Знание и реализация в практической деятельности этих положений и требований, безусловно, позволит обеспечить не только эффективное, но и максимально безопасное использование препаратов, исключить возможные негативные последствия для здоровья человека и среды его обитания.

Докладчик убедительно показал необходимость постоянного совершенствования как методологии оценки и регламентации препаратов, так и технологий их производства и использования. В частности, за последние 5 лет внесены существенные изменения и дополнения в целый ряд ГОСТов, в том числе на аммиачную селитру, калийные удобрения, карбамид и др. В соответствии с принятыми в 2014 г. Методическими рекомендациями (МР 2.6.1.0091-14) «Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка минеральных удобрений и агрохимикатов по показателям радиационной безопасности» изменены подходы к использованию в условиях личных подсобных хозяйств минеральных удобрений, эффективная удельная активность которых превышает 740 Бк/кг.

Был представлен доклад Ветровой О.В. (ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, г. Москва) по вопросу проведения токсиколого-гигиенической оценки агрохимикатов для оценки опасности негативного воздействия агрохимикатов на здоровье людей и среду их обитания; разработки соответствующих гигиенических нормативов, санитарных норм и правил; оценки полноты предлагаемых изготовителем мер безопасного обращения с агрохимикатом. Так, в соответствии с законодательством разработчик новых агрохимикатов обязан провести исследования агрохимикатов по выявлению их токсикологических свойств, вли-

яния на окружающую среду, оценить опасность агрохимиката для здоровья человека и среды его обитания, и разработать основные меры безопасности при обращении с ним.

Доклад Куралова С.И. (ООО «ГЕОСИСТЕМА», г. Москва) был посвящен особенностям проведения экологической экспертизы агрохимикатов; по вопросу сертификации и декларирования удобрений и пестицидов выступила Гармаш Н.Ю. (Федеральный исследовательский центр «Немчиновка»).

Большой интерес вызвал доклад Асовского В.П. (Научно-производственная компания ПАНХ) об особенностях и перспективах выполнения авиационно-химических работ (АХР) с использованием беспилотных воздушных судов. Автор отметил, что авиационно-химические работы являются важным фактором развития экономики России и в последние годы характеризуются устойчивым ростом объемов и видов работ преимущественно в агропромышленном комплексе и лесном хозяйстве страны, при этом имеется острая необходимость совершенствования системы производства этих работ за счет технического и технологического переоснащения с учетом актуальных задач обеспечения на новом научно-техническом уровне продовольственной и социально-экономической безопасности государства и возросших требований к эффективности, качеству и безопасности таких работ. Применение беспилотных воздушных средств (БВС) в агропромышленном комплексе России, в т.ч. в системе АХР, является одним из важнейших и перспективных направлений развития рынка гражданского использования БВС, который на сегодняшний день находится на начальном этапе формирования. БВС самолетного типа в настоящее время не имеют перспектив практического использования на АХР ввиду повышенной скорости полета, невысокой массовой отдачи и определенных сложностей, связанных с их взлетом и посадкой. Для выполнения АХР наиболее перспективны БВС вертолетного типа различной конфигурацией и типоразмеров, преимущественно легких и средние мультикоптеры с электрическим приводом и полезной нагрузкой в пределах 5 и 10 кг для обработки малых участков (до 10-20 га) с нормами до 10 л/га и более тяжелые БВС с приводом от двигателей внутреннего сгорания и грузоподъемностью более 100 кг для опрыскивания с нормами до 50 л/га участков с площадью до 100-150 га. На выездном заседании конференции, участникам конференции были продемонстрированы пилотные и беспилотные воздушные средства.

Значительный научный и практический интерес вызвал доклад Пироговской Г.В. (РУП «Институт почвоведения и агрохимии», Республика

Беларусь). Авторами разработан полный ассортимент новых форм комплексных удобрений со сбалансированным соотношением макро- и микроэлементов для почв различного уровня плодородия, для основного внесения под такие сельскохозяйственные культуры, как: лен-долгунец и лен масличный, сахарная свекла, озимые и яровые зерновые культуры, озимый рапс, гречиха, картофель, кукуруза, бобовые и зернобобовые, овощные культуры, многолетние злаковые и бобово-злаковые травосмеси, подсолнечник, хмель, зеленые насаждения и др. Для основного внесения в почву под различные сельскохозяйственные культуры разработано 84 марки комплексных гранулированных удобрений, содержащих макроэлементы (азот, фосфор, калий) и, при необходимости, серу, натрий, магний; микроэлементы (медь, марганец, бор, цинк и др., в зависимости от потребности культуры), а также биологически активные соединения (регуляторы или стимуляторы роста растений, полученные из торфа, бурого угля, торфа и вермикомпоста, из вторичных ресурсов (отходов крахмальных, бродильных и растительных производств) и регуляторы роста растений, полученные химическим путем (брасиностероиды) и другие модифицирующие добавки (связующие). Отличительная особенность комплексных удобрений в том, что макро- и микроэлементы, регуляторы роста растений включены в одну гранулу в оптимальном соотношении элементов питания для конкретной культуры и с учетом почвенного плодородия.

Шаповал О.А. (ФГБНУ «ВНИИ агрохимии» им. Д.Н. Прянишникова, г. Москва) представила доклад по эффективности применения и перспективам использования полифункциональных удобрений в агротехнологиях сельскохозяйственных культур. Автор отметила, что современные технологии растениеводства предполагают расширение определения понятия «удобрение» от традиционной модели N-P-K, до комплексных, интегрированных подходов к питанию растений, с включением стимуляторов роста. Своевременные некорневые подкормки комплексными полифункциональными удобрениями гарантируют эффективное поглощение листьями питательных элементов и моментальное включение в процессы метаболизма, их усвоение составляет 80-90%, тогда как при внесении в почву – 15-20% и дают возможность сбалансировать уровень питания растений в критические периоды их развития. Исследованиями доказано, что особенно некорневые подкормки эффективны при низком уровне питательных элементов в почве, когда верхний слой почвы пересушен и корневая активность растений понижена. Докладчиком отмечено, что применение аминокислот в комплексных удобрениях является в настоя-

щее время одним из самых перспективных способов повысить полифункциональность удобрений, придать им комплекс биостимулирующих возможностей, которыми они сами обладают. На примере комплексных полифункциональных удобрений, из числа удобрений, проходивших полевые регистрационные испытания в рамках государственной регистрации на культурах картофеля и пшеницы яровой и озимой, ею были озвучены конкретные, положительные результаты влияния на продуктивность растений и качество урожая.

Академик РАН Турусов В.И. (ФГБНУ научно-исследовательский институт сельского хозяйства центрально-черноземной полосы им. В.В. Докучаева) представил доклад по обоснованию рациональных и экономических приемов применения удобрений и регуляторов роста растений под сельскохозяйственные культуры в классическом севообороте Воронежской области с учетом баланса элементов питания в почве. В докладе отражено влияние регуляторов роста растений, физиологически активных веществ и микроудобрений на урожайность основных сельскохозяйственных культур при различных уровнях удобренности почвы.

Жеребин П.М. (МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва) в докладе «Стимуляторы роста, элиситоры, фунгибактерициды на основе коллоидного серебра» рассказал о механизме действия стимулятора роста (Зеребра Агро), фунгибактерицида (Зерокс) на основе коллоидного серебра. В своем сообщении докладчик отметил, что коллоидное серебро обладает элиситорным действием, свойственным иммунизирующим фунгицидам: воздействуя на метаболизм, способствует повышению концентрации активных форм кислорода в тканях растения; увеличивает концентрацию ауксинов, гормонов роста, в тканях растения за счет ингибирования ферментов, отвечающих за окисление ауксинов. Благодаря этому формируется мощная корневая система, усиливается рост и развитие растений; уменьшается чувствительность растения к этилену, гормону созревания, за счет ингибирования этиленовых рецепторов, что предотвращает преждевременное старение растения, способствует повышению урожайности. Докладчиком были освещены результаты исследований по оценке биологической эффективности препаратов в разных агроклиматических зонах Российской Федерации, Республике Беларусь и в Казахстане.

В сообщении на тему «Компост из органической фракции твердых коммунальных отходов» Первакова В.Н. (ООО «АгроКомпост», инновационный центр Сколково, Москва) подняла проблему переработки твердых коммунальных отходов (ТКО) в России, отметив, что в России образует-

ся порядка 48-52 млн. тонн (268 млн. м³) твердых коммунальных отходов – ТКО. Из них в среднем: 35 % – биоразлагаемых отходов; 35% – вторичных ресурсов; 30 % неперерабатываемых хвостов и на сегодняшний день только порядка 9% ТКО подвергается обработке, остальной объем отправляется на захоронение. Докладчиком отмечено, что на основании государственной политики в области экологического развития РФ на период до 2030 года в части обращения с отходами предполагается отдельный сбор отходов, жесткие санкции за ненадлежащую утилизацию, поэтапное введение запрета на захоронение отходов, пригодных к вторичной переработке, и с 1 января 2019 года будет запущена новая комплексная система обращения с ТКО, целью которой является восстановление ресурсного потенциала сырья и закономерное снижение негативного воздействия на окружающую среду.

Грошев В.С. (АО «Италполинна») представил участникам конференции презентацию об удобрениях на основе растительных аминокислот и передовых микробиологических агентов, производимых итальянской компанией «Италполинна». Докладчиком приведен сравнительный анализ воздействия на сельскохозяйственные культуры химически произведенного гидролизата белка из животных отходов в сравнении с ферментативным гидролизатом белка из зерен бобовых культур.

В докладе «Эффективность применения редкоземельных элементов в качестве микроудобрений на плодовых и ягодных культурах» Коновалов С.Н. (ФГБНУ Всероссийский селекционно-технологический институт садоводства и питомниководства, г. Москва) представил результаты многолетних исследований микроудобрений на основе редкоземельных элементов на культурах яблони, груши, земляники, смородины черной и крыжовника отмечено положительное действие, выражающееся в существенном повышении продуктивности (до 40%) и адаптивности многолетних растений. Докладчиком отмечено, что незначительные дозы, требующиеся для внесения, достаточные запасы редкоземельных элементов в имеющихся природных месторождениях уже сегодня делают потенциально возможным использование их в качестве эффективных микроудобрений в современных интенсивных технологиях выращивания, применяемых в промышленном питомниководстве.

Значительный научный и практический интерес вызвали: доклад Алейниковой Н.В. (ФГБУН «Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач» РАН, г. Ялта) о современных технологиях применения новых форм микроу-

добрений, средств защиты, регуляторов роста растений в виноградарстве в условиях Республики Крым; Алексеевой К.Л. (ФГБУН ВНИИ Овощеводства) – о применении кремнийсодержащих препаратов в овощеводстве; Багринцевой В.Н. (ФГБУН ВНИИ кукурузы) – об оценке эффективности новых агрохимикатов для некорневых подкормок на кукурузе; Мурсалимовой Г.Р. (ФГБНУ «Оренбургская опытная станция садоводства и виноградарства Всероссийского селекционно-технологического института садоводства и питомниководства») – о перспективах использования удобрений в условиях степной зоны Южного Урала и др.

И еще раз необходимо подчеркнуть, что одним из важнейших условий по обеспечению безопасности поставляемых удобрений, регулято-

ров роста растений и средств защиты растений является неукоснительное соблюдение требований законодательства в данной области и, в частности, статьи 16 Федерального закона № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами», согласно которой разработчик обязан провести исследования полученных пестицидов или агрохимикатов по выявлению их токсикологических свойств, влияния на окружающую среду для обеспечения мер по безопасному обращению с ними.

В целом состоявшаяся конференция была проведена на высоком научно-методическом уровне и, несомненно, представляет большой интерес для профильных специалистов, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей ВУЗов и студентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перспективы использования инновационных форм удобрений, средств защиты и регуляторов роста растений в агротехнологиях сельскохозяйственных культур: Материалы научно-практической конференции «Анапа-2018». 3-7 сентября 2018 г. Москва-Анапа. М.; 2018.

REFERENCES:

1. Prospects of use of innovative forms of fertilizers, means of protection and regulators of growth of plants in agricultural technologies of agricultural crops: Materials of scientific-practical conference «Anapa-2018». 3-7 September 2018 Moscow-Anapa. M.; 2018. (in Russian).

V.G. Sychyov¹, O.A. Shapoval¹, O.V. Vetrova², I.P. Mozharova¹, A.V. Istomin²

ACTUAL QUESTIONS OF BIOLOGICAL EFFICIENCY, HYGIENE AND TOXICOLOGY IN MODERN TECHNOLOGIES OF AGROCHEMICALS

¹D.N. Pryanishnikov All-Russian Research Institute of Agrochemistry, 127550, Moscow, Russian Federation

²F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

The article is devoted to the results of the 10th anniversary scientific-practical conference «Anapa-2018» «Prospects for the use of innovative forms of fertilizers, plant protection and plant growth regulators in agricultural technologies» with the participation of leading experts and managers in the field of agrochemical production, specialized agencies, the Russian Academy Sciences, Rospotrebnadzor, and the RF Ministry of Agriculture. The conference discussed a wide range of topical issues on the use of new innovative forms of fertilizers, protection products, plant growth regulators and the technology of their use in agricultural production; issues of state registration, certification and declaration of pesticides and agrochemicals.

Keywords: agrochemical, innovative forms of fertilizers, crops, state registration.

Материал поступил в редакцию 05.10.2018 г.

58-е СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ КОМИТЕТА ОЭСР ПО ХИМИИ И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ОЭСР ПО ХИМИИ, ПЕСТИЦИДАМ И БИОТЕХНОЛОГИИ

(г. Париж, Франция, 06.11.2018 – 08.11.2018)

6 - 8 ноября 2018 года в Париже состоялось 58-е совместное заседание Комитета ОЭСР по химии и Рабочей группы по химическим веществам, пестицидам и биотехнологиям (далее – Комитет) Организации экономического сотрудничества и развития (далее - ОЭСР).

В заседании Комитета приняли участие представители государств-членов ОЭСР, государств и международных организаций-наблюдателей. В состав делегации Российской Федерации были включены представители Роспотребнадзора (О.Ю. Мухина, Х.Х. Хамидулина), Минпромторга России, НП «КИЦ», НИУ ВШЭ.

Ключевыми вопросами повестки дня заседания Комитета были следующие:

Представлен обзор Программы работы Комитета по экологической политике ОЭСР на 2019-2020 гг. Основными определены такие направления, как: социально-экономический анализ регулирования химических веществ и оценка негативного воздействия на здоровье; вещества, загрязняющие поверхностные водоемы; устойчивые (безопасные) полимеры с химической точки зрения; обзор экологической эффективности химического регулирования. Пункты программы ОЭСР на 2019 - 2020 гг. по оценке эффективности химического регулирования для сохранения здоровья человека (в условиях трудовой деятельности человека, воздействия на организм детей и подростков), оценке качества воды звучны ориентирам, определенным Посланием Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации от 1 марта 2018 года, а также основными положениями Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

В очередной раз подтверждена актуальность деятельности, направленной на согласование системы комплексного подхода к испытанию и оценке (IATA) и системы взаимного признания данных (MAD). Принимая во внимание актуальность проблем, связанных с взаимным признанием данных между странами членами ОЭСР и кандидатами в члены, данный документ отражает стремление ОЭСР к ясности и осведомленности в отношении новых подходов к оценке опасности, стимулирует дискуссии о дополнительных актах и изменениях процедуры MAD с целью ее

использования на национальном и международном уровнях.

В докладе по комплексному подходу к оценке опасности (IATA) метод компьютерного моделирования (QSAR) выделяется как приоритетный для оценки опасности с использованием альтернативных методов. В этой связи актуальным является внедрение компьютерных методов моделирования (QSAR) в деятельность структур Роспотребнадзора и научно-исследовательских институтов РАН, что является чрезвычайно актуальным, т.к. исследования с использованием инструментов QSAR ОЭСР – один из путей взаимного признания данных.

3. Большое внимание уделено подготовке методов тестирования безопасности нановеществ для здоровья человека, для представителей водной биоты, а также разработке рекомендаций по оценке риска и управления им. Знание данных документов необходимо для гармонизации отечественных и международных подходов к тестированию и регулированию нановеществ и наноматериалов.

4. Особый интерес для Роспотребнадзора связан с представленными обзорными исследованиями по правам интеллектуальной собственности на данные о безопасности химических веществ. Проблема прав интеллектуальной собственности на информацию об опасности веществ чрезвычайно актуальна в связи с ведением Роспотребнадзором государственной информационной системы – Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, при пополнении которого используется более 30 международных и национальных баз данных, а также вступлением в силу Технического регламента ЕАЭС «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017), который также подразумевает работу с источниками информации. У Российской Федерации нет соглашений с иностранными государствами об обмене конфиденциальной информацией о свойствах химических веществ. В связи с планами по созданию единого в Таможенном союзе Реестра химических веществ и химической продукции, что предусмотрено проектом Технического регламента «О безопасности химической продукции», планируется выработать порядок обмена конфиденциальной информацией о свойствах химических веществ и химической продукции с иностранными

государствами. Опыт ОЭСР может быть полезен при решении юридических вопросов по правам интеллектуальной собственности на информацию о безопасности химического вещества для здоровья человека и среды его обитания.

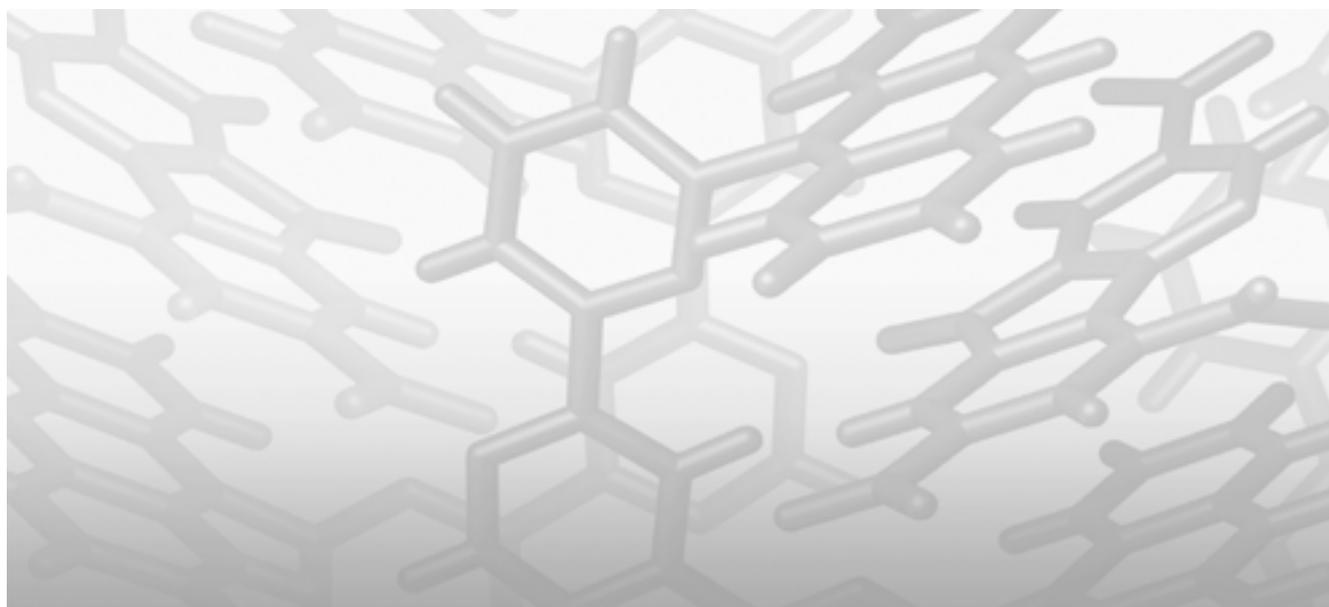
5. Особое внимание было сфокусировано на проблемах устойчивого развития и социально – экономической политики, определенными как ключевые вопросы при проведении Глобального форума по охране окружающей среды в рамках совместной деятельности экспертов из стран ОЭСР и не членов ОЭСР. Глобальный форум рассматривается ОЭСР как хорошая площадка для определения повестки дня следующей Международной конференции по химическому регулированию (ICCM 5) Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ.

6. Важными стали аспекты создания и развития информационных систем для облегчения управления рисками в отношении химических веществ в продуктах. Рассматриваемые вопросы развития циркулярной модели экономики, направленной на использование в качестве сырья природных материалов, вторичной переработки отходов ставят перед здравоохранением задачи по проведению оценки опасности и риска инновационных технологий по восстановлению и пе-

реработке отходов, а также на всех других этапах жизненного цикла вещества. Большое внимание уделяется обмену информацией о химических веществах. Паспорт безопасности рассматривается как основной документ в этом информационном обороте, в том числе при осуществлении требований при исполнении конвенций, особенно Роттердамской конвенции о процедуре ПОС в отношении отдельных химических веществ и пестицидов в международной торговле. В этой связи необходимо дальнейшее развитие Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора как основного информационного ресурса по химическим веществам и их регулированию в Российской Федерации.

Согласно графика 59 заседание Комитета планируется 3-7 июня 2019 года; 60-е – 3-7 февраля 2020 г.; 61-е 2-6 ноября 2020 г.; 62-е -7-11 июня 2021 г.

*Директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора
Х.Х. Хамидулина*



НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК: 614.7 : 615.91

ТОКСИЧНОСТЬ ДИОКТИЛТЕРЕФТАЛАТА

Р.А. Мамонов¹, Л.А. Федотова^{1,2},
И.А. Печникова¹, Т.Д. Потапченко¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» (ФГБУ «ЦСП» Минздрава России), 119121, г. Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), 125993, г. Москва, Российская Федерация

Диоктилтерефталат является пластификатором общего назначения, малотоксичен, не оказывает местного раздражающего действия на слизистые оболочки глаза и кожу; максимальная нетелетальная доза (DL₀₁) для диоктилтерефталата при внутрижелудочном введении установлена на уровне 10000 мг/кг. ОБУВ диоктилтерефталата в атмосферном воздухе городских и сельских поселений рекомендован на уровне – 0,5 мг/м³. Вещество малотоксичное при остром действии; максимальная недеятельная доза установлена на уровне 4 мг/кг; вещество малорастворимо в воде – 0,4 мкг/л не влияет на динамику биохимического потребления кислорода; ПКорг. установлена на уровне 0,25 мг/л, как для малоопасных веществ.

Ключевые слова: диоктилтерефталат, гигиенические нормативы, токсичность.

Введение. Диоктилтерефталат (ДОТФ) является пластификатором общего назначения; применяется в качестве экологичного и безопасного заменителя других пластификаторов; изделия, полученные с помощью диоктилтерефталата, становятся более прочными и износостойкими из-за малолетучести продукта. В организм человека ДОТФ попадает при вдыхании аэрозолей, контакте с кожей при производстве или использовании диоктилтерефталата, а также при контакте с продуктами, содержащими данное соединение.

ДОТФ представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым запахом; обладает повышенной морозостойкостью и низкой вязкостью, а также незначительной растворимостью в воде (CAS: 6422-86-2).

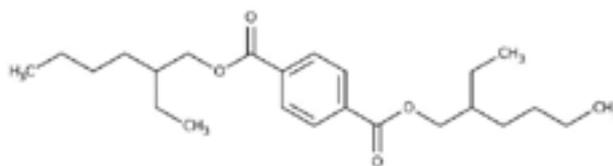


Рис. 1. Структурная формула ДОТФ.

Материалы и методы исследования. Были проведены опыты по установлению параметров острой токсичности при внутрижелудочном и интратрахеальном поступлении ДОТФ в организм [1]. Исследовано раздражающее действие вещества на кожу и слизистые оболочки глаз. Эффекты ДОТФ исследованы в подостром экс-

Мамонов Роман Александрович (Mamonov Roman Aleksandrovich), кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, jovis21@mail.ru

Федотова Лионелла Айдыновна (Fedotova Lionella Aidinovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России; доцент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, fedotov2003@mail.ru

Печникова Ирина Александровна (Pechnikova Irina Aleksandrovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, jovis21@mail.ru

Потапченко Тимур Дмитриевич (Potapchenko Timur Dmitrievich), младший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, timurpotapchenko@mail.ru

перименте на неленейных крысах породы Вистар при внутрижелудочном введении. Изучена способность вещества влиять на органолептические свойства воды и биохимическое потребление кислорода [2].

Результаты и обсуждение. ДОТФ не вызывал блефароспазм, слезотечение, гиперемию слизистой оболочки ни сразу после введения, ни через час, 12 часов, сутки и на протяжении всего периода наблюдения за животными. Таким образом, ДОТФ не обладает раздражающим действием на слизистую оболочку глаза и кожу при повторных аппликациях.

Для определения среднесмертельной дозы (DL_{50}) при внутрижелудочном введении ДОТФ, на лабораторных крысах были испытаны три дозы: 6000, 8000 и 10000 мг/кг. В ходе эксперимента при внутрижелудочном введении крысам не удалось выявить летальные дозы диоктилтерефталата. Однократное введение больших доз вещества сопряжено с риском механических повреждений внутренних органов экспериментальных животных при увеличении объема вводимого раствора. Следует отметить, что клиническая картина отравления характеризовалась малой подвижностью животных в первые часы после введения, при этом за все время наблюдения не погибло ни одного подопытного животного.

Максимальная нелетальная доза (DL_0) ДОТФ при внутрижелудочном введении выявленная в эксперименте составила 10000 мг/кг.

Острое интратрахеальное воздействие ДОТФ изучали на крысах самцах при однократном введении экспериментальным животным трех концентраций исследуемого вещества в виде взвеси в физиологическом растворе. Концентрации в пересчете составили 1000мг/м³, 1500мг/м³ и 2500мг/м³. Гибели подопытных животных не наблюдали. После интратрахеального воздействия диоктилтерефталата в изученных концентрациях внешний вид и общее состояние подопытных животных не отличались от контроля. Не наблюдали влияние диоктилтерефталата в изученных концентрациях на физиологические показатели экспери-

ментальных животных – двигательную активность, эмоциональную реактивность в тестах «открытого поля» и поисковую реакцию в тесте «норковый рефлекс».

В подостром токсикологическом эксперименте были изучены эффекты ДОТФ в дозах 300 мг/кг, 5 мг/кг, 1 мг/кг. Экспериментальная пороговая доза подострого опыта ($ПД_{пэк}$) составила 300 мг/кг. С учетом соотношения $ЛД_{50}/ПД_{пэк}$ (10000/300=33), ДОТФ – умеренно опасное вещество по способности к функциональной кумуляции для прогноза пороговой дозы хронического действия вводится коэффициент J_3 , равный 25. Пороговая доза хронического действия ДОТФ рекомендуется на уровне 12 мг/кг.

Соотношение $ЛД_{50}/ПД_{хр}$ свидетельствует об умеренной способности ДОТФ к функциональной кумуляции (3 класс опасности). Для расчета максимальной недействующей дозы хронического действия использовался коэффициент запаса, равный 3. Максимальная недействующая доза ДОТФ рекомендуется на уровне 4 мг/кг, максимальная недействующая концентрация – 80 мг/л.

При проведении опытов по установлению пороговой концентрации ДОТФ по влиянию на органолептические свойства воды установлено, что вещество крайне малорастворимо (предел растворимости 0,4 мкг/л) и исходя из низкой его токсичности ПКорг установлена на уровне 0,25 мг/л, как для малоопасных веществ.

ДОТФ в пределах растворимости (0,4 мкг/л) не влияет на динамику биохимического потребления кислорода.

Заключение. На основании проведенных исследований рекомендуется ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) диоктилтерефталата в атмосферном воздухе городских и сельских поселений на уровне 0,5 мг/м³, а так же ориентировочно допустимый уровень (ОДУ) в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования на уровне 0,25 мг/л, лимитирующий показатель вредности – органолептический (плавающие примеси), класс опасности – 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, ВМУ № 4681-88.
2. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных

объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Методические указания. МУ 2.1.5.720-98. - М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999.

REFERENCES:

1. Temporary methodical instructions on justification of maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in atmospheric air of inhabited places, VMU No. 4681-88. (n Russian)
2. Justification of hygienic standards of chemicals in water of water objects of economic-

drinking and cultural-household water use: Methodical instructions. MU 2.1.5.720-98. - M.: Federal center of Gossanepidnadzor of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1999. (n Russian)

R.A. Mamonov¹, L.A. Fedotova^{1,2}, I.A. Pechnikova¹, T.D. Potapchenko¹

TOXICITY OF DIOCTYLTEREPHTHALATE

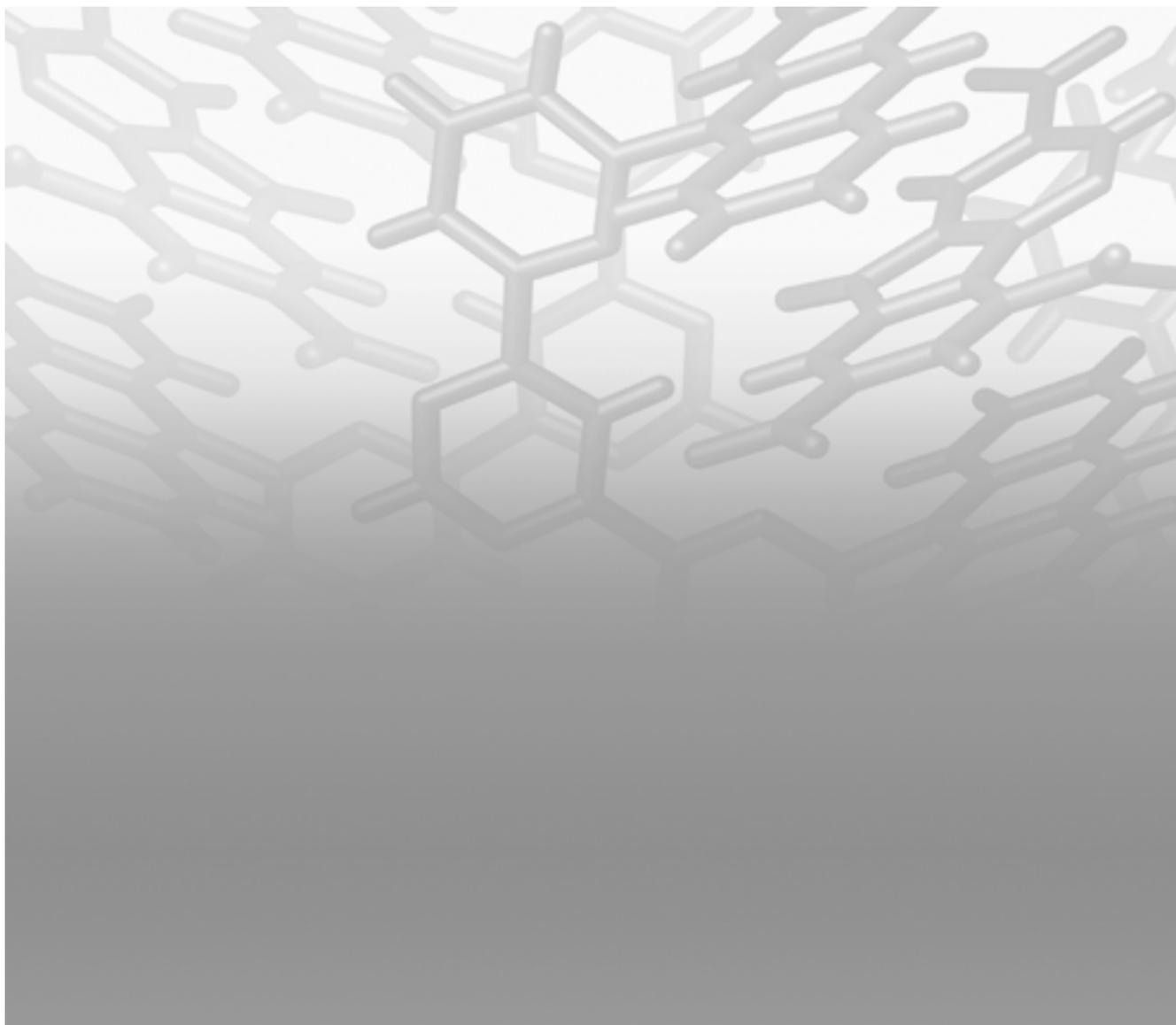
¹Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, RF Ministry of Health, 119121, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Diethylterephthalate is a general-purpose plasticizer, has low toxicity, and does not irritate the mucous membranes of the eye and the skin; the maximum nonlethal dose (DL_{01}) for diethylterephthalate after intragastric administration is set at 10,000 mg/kg. Indicative safe exposure level for diethylterephthalate in ambient air in urban and rural settlements is recommended at 0.5 mg/m³. Substance has low acute toxicity; the maximum inactive dose is set at 4 mg/kg. The substance has low solubility in water (0.4 µg/l), does not affect the dynamics of biochemical oxygen consumption. Threshold concentration in water on organoleptic characteristic is set at 0.25 mg/l as for low hazard substances.

Keywords: diethylterephthalate, hygienic standards, toxicity.

Материал поступил в редакцию 27.06.2018 г.



НЕКРОЛОГ

МЫШКИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

22 сентября после тяжелой и продолжительной болезни на 75-ом году ушел из жизни выдающийся ученый и замечательный человек, доктор медицинских наук, профессор по специальности «Токсикология», полковник медицинской службы запаса, действительный член (академик) Европейской академии естественных наук, член Нью-Йоркской академии наук, Международной академии авторов научных открытий и изобретений **МЫШКИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ**.

Владимир Александрович родился 29 августа 1944 г. в Душанбе, Таджикской ССР. В 1967 г. окончил лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института.

В Башкирском государственном медицинском институте занимался подготовкой офицеров запаса медицинской службы из числа студентов, принимал участие в подготовке более 16500 офицеров медицинской службы запаса, руководил научной работой соискателей и аспирантов, подготовил 7 кандидатов наук.

В Уфимском НИИ медицины труда и экологии человека начал свою работу в 1998 г. руководителем отдела токсикологии, с 2008 г. ведущим научным сотрудником. Его научная деятельность посвящена изучению механизмов токсического действия химических веществ, разработке методов и средств профилактики и лечения интоксикаций. При его участии разработаны методы моделирования цирроза печени токсической гепатопатии, комплексных соединений с антигипоксической активностью и др.



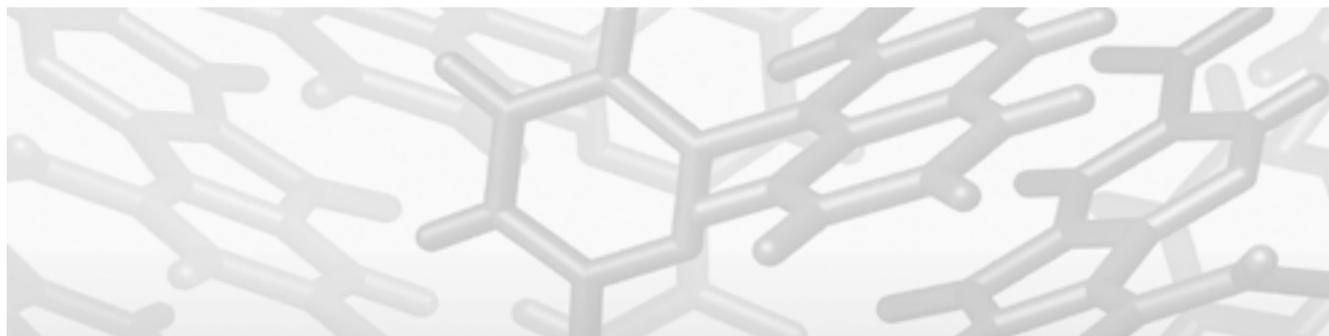
Автор более 300 научных работ, из них 18 монографий, 12 учебных пособий, 33 патента на изобретения. Под его руководством выполнено более 20 НИР, проведена сертификация продукции нефтехимических производств (более 450 продуктов химии, нефтехимии для отрасли и народного хозяйства РФ). С 1979 г. преподавал в Башкирском государственном медицинском институте. Член Всесоюзного (Всероссийского) научного общества фармакологов.

Член Всероссийского научного общества патофизиологов. Награжден почетной грамотой Академии наук Республики Башкортостан и почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, шестью медалями Министерства обороны РФ, серебряной медалью им. А.С. Попова «За заслуги в деле изобретательства» МААНОИ, серебряной медалью им. В.И. Вернадского РАЕН и серебряной медалью им. В.А. Неговского ЕАЕН.

Владимир Александрович был замечательным ученым и педагогом, великодушным, добрым, порядочным и отзывчивым человеком.

Коллектив Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека, Всероссийская общественная организация токсикологов, Редколлегия журнала «Токсикологический вестник, коллеги, ученики, скорбят о кончине Владимира Александровича.

Светлая память об Учителе, Учёном, Гражданине и Мыслителе навсегда сохранится в наших сердцах.



БЮЛЛЕТЕНЬ



Российского регистра потенциально
опасных химических
и биологических веществ

ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ

Журнал «Токсикологический вестник» продолжает публикацию перечня мутагенов

Таблица 1
(печатается с продолжением в следующих номерах журнала. Начало публикации №5 2018 г.)

Мутагены, отнесенные к классу опасности 1В

№ п/п	Мутагены, отнесенные к классу опасности 1В	CAS no.	Класс опасности по СГС
66	Остатки экстракта (каменноугольная смола), фракции бензола щелочные, экстракта кислоты; остатки экстракта легкой нефти, с низкой температурой кипения. [Комплексное сочетание углеводородов, полученное от редистилляции дистиллята каменноугольной смолы с высокой температурой кипения (без сырого фенола дегтя и азотистого основания каменноугольного дегтя). Оно состоит в основном из незамещенных и замещенных моноядерных ароматических углеводородов, кипящих в диапазоне от 85°C до 195°C (185°F до 383°F).]	101316-63-6	1В*
67	Остатки экстракта (угольные), фракции бензола кислотные; остатки экстракта легкой нефти, с низкой температурой кипения. [Побочный продукт кислый отстой серной кислоты от переработки неочищенного угля при высокой температуре. Состоит в основном из серной кислоты и органических составляющих.]	93821-38-6	1В*
68	Остатки экстракта (угольные), бензол щелочной, головной погон перегонки; остатки экстракта легкой нефти, с низкой температурой кипения. [Первая фракция от перегонки отстоя колонны отгонки легких фракций или промывочного фенольного масла с высоким содержанием ароматических углеводородов, бензофурана, нафталина и индена, кипящих при температуре значительно ниже 145°C (293°F). Состоит в основном из С7-С8 алифатических и ароматических углеводородов). 145°C.]	90641-02-4	1В*
69	Остатки экстракта (угольные), легкая нефть щелочная, экстракта кислоты, фракция индена; остатки экстракта легкой нефти, со средней температурой кипения.	101316-62-5	1В*
70	Остатки экстракта (угольные), легкая нефть щелочная, иденная бензиновая фракция; остатки экстракта легкой нефти, с высокой температурой кипения. (Дистиллят от фенольного масла щелочной промывки в колонне отгонки легких фракций с высоким содержанием ароматических углеводородов, бензофурана, нафталина и индена, имеющего диапазон кипения примерно от 155°C до 180°C (311°F до 356°F). Состоит в основном из индена, индана и триметилбензолов.)	90641-03-5	1В*

71	Бензол-растворитель (угольный); остатки экстракта легких фракций нефти, с высокой температурой кипения (Дистиллят либо от высокотемпературной каменноугольной смолы, легких фракций нефти в коксовой батарее, либо от остатка экстракта щелочной фракции каменноугольной смолы с примерным диапазоном перегонки от 130°C до 210°C (266°F до 410°F). Состоит в основном из индена и других полициклических кольцевых систем, содержащих одно ароматическое кольцо. Может содержать фенольные составляющие и ароматические азотные основания.]	65996-79-4	1B*
72	Дистиллят (каменноугольная смола), легкая нефть, нейтральная фракция; остатки экстракта легкой нефти, с высокой температурой кипения [Дистиллят от фракционной перегонки высокотемпературной каменноугольной смолы. Состоит в основном из щелочно-замещаемых однокольцевых ароматических углеводородов, кипящих в диапазоне примерно 135°C до 210°C (275°F до 410°F). Также могут включать ненасыщенные углеводороды, такие как инден и бензофуран.]	101794-90-5	1B*
73	Дистилляты (каменноугольная смола), легкая нефть, кислые экстракты; остатки экстракта легкой нефти, с высокой температурой кипения [Это масло является комплексной смесью ароматических углеводородов, в основном инден, нафталин, бензофуран, фенол и о-, м- и р-крезол с кипением в диапазоне от 140°C до 215°C (284°F до 419°F).]	90640-87-2	1B*
74	Дистилляты (каменноугольная смола), легкая нефть; фенольное масло; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное при перегонке каменноугольной смолы. Оно состоит из ароматических и других видов углеводородов, фенольных соединений и ароматических азотных соединений и перегоняется в диапазоне примерно 150°C до 210°C (302°F до 410°F).]	84650-03-3	1B*
75	Смоляные масла, угольные; фенольное масло [Дистиллят от высокотемпературной каменноугольной смолы, имеющий примерный диапазон перегонки от 130°C до 250°C (266°F до 410°F). Состоит в основном из нафталина, алкилнафталинов, фенольных соединений и ароматических азотных оснований].	65996-82-9	1B*
76	Остатки экстрактов (угольные), щелочная легкая нефть, кислые экстракты; остатки экстрактов фенольного масла; [Масло, появляющееся в результате кислотной промывки щелочных фенольных масел для извлечения незначительного количества основных составляющих (основания смол). Состоит в основном из индена, индана и алилбензола.]	90641-01-3	1B*
77	Остатки экстракта (угольные), щелочное смоляное масло; остатки экстракта фенольной кислоты; [Остатки, полученные от каменноугольной смолы посредством щелочной промывки, такой как водным раствором гидроксида натрия после извлечения кислот неочищенной каменноугольной смолы. Состоит в основном из нафталинов и ароматических азотных оснований].	65996-87-4	1B*
78	Масла экстракта (угольные), легкое масло; кислотный экстракт; [Водный экстракт, произведенный при кислотной промывке фенольного масла, промытого щелочью. Состоит в основном из кислых солей различных ароматических азотных оснований, включая пиридин, хинолин и их алифатические производные).	90640-99-6	1B*
79	Пиридин, алифатические производные; основания сырого дегтя; [Комплексное сочетание полиалкильных пиридинов, производное от перегонки каменноугольной смолы или дистилляты с высокой температурой кипения, примерно выше 150°C (302°F) от реакции аммиака с ацетальдегидом, формальдегидом и параформальдегидом].	68391-11-7	1B*

80	Азотистые основания каменноугольного дегтя, уголь, фракция пиколина; основания дистиллята; [Основания пиридина, кипящие в диапазоне примерно от 125°C до 160°C (257°F до 320°F), полученные перегонкой нейтрализованного кислотного экстракта фракции гудрона, содержащие основание, полученное перегонкой битуминозной каменноугольной смолы. Состоит в основном из лутидина и пиколинов].	92062-33-4	1B*
81	Азотистые основания каменноугольного дегтя, угольные, фракции лутидина; основания дистиллята	91082-52-9	1B*
82	Масла экстракта (угольные); азотистое основание каменноугольного дегтя, фракция коллидина; основания дистиллята; [Экстракт, произведенный кислотным извлечением оснований из ароматических масс сырой нефтяной смолы и перегонки оснований. Состоит в основном из коллидинов, анилина, толуидина, лутидинов, ксилидинов].	68937-63-3	1B*
83	Азотистые основания каменноугольного дегтя; угольные, фракция коллидина; основания дистиллята; [Фракции дистиллята, кипящие при температуре в диапазоне примерно от 181°C до 186°C (356°F до 367°F) от неочищенных оснований, полученных от фракций смолы, нейтрализованных кислотной вытяжкой, содержащих основание посредством перегонки битуминозной каменноугольной смолы. Они состоят в основном из анилина и коллидинов].	92062-28-7	1B*
84	Азотистые основания каменноугольного дегтя, угольные, фракция анилина; основания дистиллята; [Фракции дистиллята, кипящие в диапазоне примерно от 180°C до 200°C (356°F до 392°F), от неочищенных оснований, полученных при дефенолизации и девальгирования фенольных масел при дистилляции каменноугольной смолы. Она содержит главным образом анилин, коллидины, лутидины и толуидины.]	92062-27-6	1B*
85	Азотистые основания каменноугольного дегтя, угольные фракция толуидина; основания дистиллята	91082-53-0	1B*
86	Дистилляты (нефтяные), алкен-алкин масло, произведенное пиролизом, смешанное с высокотемпературной каменноугольной смолой, фракция индена; редистиллят; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное при повторной перегонке фракционной дистилляции высокотемпературной битуминозной каменноугольной смолы и осадочных масел, которые получены при пиролитическом производстве алкенов и алкинов из нефтепродуктов или природного газа. Оно состоит в основном из инденов и кипит в диапазоне примерно от 160°C до 190°C (320°F до 374°F).]	91995-31-2	1B*
87	Дистилляты (угольные), остаточные от пиролиза масла каменноугольной смолы, нафталиновые масла; редистилляты; [Редистиллят, полученный от фракционной перегонки высокотемпературной битуминозной каменноугольной смолы и остаточных от пиролиза масел и кипящий в диапазоне примерно от 190°C до 270°C (374°F до 518°F). Состоит в основном из замещенных двудерных ароматических веществ.]	91995-35-6	1B*
88	Экстракты масел (угольные), остаточные от пиролиза масла каменноугольной смолы, нафталиновое масло, редистиллят; редистилляты; [Редистиллят от фракционной перегонки дефенолированного и девальгированного метилнафталинового масла, полученного из высокотемпературной битуминозной каменноугольной смолы и остаточного от пиролиза масла, кипящего примерно в диапазоне от 220°C до 230°C (428°F до 446°F). Состоит в основном из незамещенных и замещенных двудерных ароматических углеводородов.]	91995-66-3	1B*
89	Масла экстракта (угольные), остаточные от пиролиза масла каменноугольной смолы, нафталиновые масла; редистилляты; [Нейтральное масло, полученное при девальгировании и дефенолизации масла, полученного при перегонке высокотемпературной смолы и остаточного от пиролиза масла, которое имеет диапазон кипения 225°C до 255°C (437°F до 491°F). Состоит в основном из замещенных двудерных ароматических углеводородов.]	122070-79-5	1B*

90	Масла экстракта (угольные), остаточное от пиролиза масло каменноугольной смолы, нафталиновое масло, остатки дистилляции; редистилляты; [Остаток от перегонки дефенолированного и девальгированного метилнафталинового масла (от битуминозной каменноугольной смолы и остаточного масла от пиролиза) с диапазоном кипения от 240°C до 260°C (464°F до 500°F). Состоит в основном из замещенных двудерных ароматических и гетероциклических углеводородов.]	122070-80-8	1B*
91	Пек; каменноугольный деготь, высокотемпературный; пек; [Остатки от перегонки жидкого битума при высокой температуре. Черное твердое вещество с примерной точкой понижения твердости от 30°C до 180°C (86°F до 356°F). Состоит в основном из сложной смеси трехкольцевых или более ароматических углеводородов].	65996-93-2	1B
92	Дистилляты (угольные); легкая нефть коксовой печи, разбавленный нафталин; нафталиновое масло; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное при отгоне легких фракций (непрерывная перегонка) легкой нефти в коксовой печи. Оно состоит в основном из нафталина, бензофурана и индена и кипит при температуре выше 148°C (298°F)].	85029-51-2	1B* **
93	Дистилляты (каменноугольной смолы), нафталиновые масла; Нафталиновое масло; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное посредством дистилляции каменноугольной смолы. Состоит в основном из ароматических и других углеводородов, фенольных компонентов и ароматических азотных компонентов и перегоняется при диапазоне примерно от 200°C до 250°C (392°F до 482°F)].	84650-04-4	1B* **
94	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, с низким содержанием нафталина; редистиллят нафталинового масла; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное при кристаллизации нафталинового масла. Состоит в основном из нафталина, алкилнафталинов и фенольных составляющих].	84989-09-3	1B* **
95	Дистиллят (каменноугольная смола), исходный раствор кристаллизованного нафталинового масла; редистиллят нафталинового масла; [Комплексное сочетание органических компонентов, полученное как фильтрат от кристаллизации нафталиновой фракции из каменноугольной смолы и кипящее в диапазоне приблизительно от 200°C до 230°C (392°F до 446°F). Состоит в основном из нафталина, тионафтена, и алкилнафталинов].	91995-49-2	1B* **
96	Остатки экстрактов (угольные), нафталиновое масло, щелочное; остатки экстракта нафталинового масла; [Комплексное сочетание углеводородов, полученное путем щелочной промывки нафталинового масла для извлечения фенольных составляющих (сырой фенол дегтя). Состоит из нафталина и алкил нафталинов.]	121620-47-1	1B* **
97	Остатки экстракта (угольные), нафталиновое масло, щелочное, с низким содержанием нафталина; Остатки экстракта нафталинового масла [Комплексное сочетание углеводородов, оставшееся после извлечения нафталина из промываемого щелочью нафталинового масла в процессе кристаллизации. Состоит в основном из нафталина и алкил нафталинов.]	121620-48-2	1B* **
98	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, без нафталина, щелочные экстракты; остатки экстракта нафталинового масла; [Масло, остающееся после извлечения фенольных компонентов (кислой фракции дегтя) из осушенного нафталинового масла при щелочной промывке. Состоит в основном из нафталина и алкил нафталинов.]	90640-90-7	1B* **
99	Остатки экстрактов (угольные), щелочного нафталинового масла, верхний погон перегонки; Остатки экстракта нафталинового масла; [Перегонка из промытого щелочью нафталинового масла с диапазоном перегонки примерно от 180°C до 220°C (356°F до 428°F). Состоит в основном из нафталина, алкилбензолов, индена и индана].	90641-04-6	1B* **

100	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, метилнафталиновая фракция, Метилнафталиновое масло; [Дистиллят от фракционной перегонки высокотемпературной каменноугольной смолы. Состоит в основном из замещенных двухкольцевых ароматических углеводородов и ароматических азотных оснований, кипящих в диапазоне примерно от 225°C до 255°C (437°F до 491°F)].	101896-27-9	1B* **
101	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, индоло-метилнафталиновая фракция; Метилнафталиновое масло; [Дистиллят от фракционной перегонки высокотемпературной каменноугольной смолы. Состоит в основном из индола и метилнафталина, кипящих в диапазоне примерно от 235°C до 255°C (455°F до 491°F).]	101794-91-6	1B* **
102	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, кислотные экстракты; Остатки экстракта метилнафталинового масла: [Комплексное сочетание углеводородов, полученное путем деоснования метилнафталиновой фракции, полученной от перегонки каменноугольной смолы, и кипящих в диапазоне примерно от 230°C до 255°C (446°F до 491°F). Состоит в основном из 1 (2)-метилнафталина, нафталина, диметилнафталина и бифенила.]	91995-48-1	1B* **
103	Остатки экстракта (угольные), щелочного нафталинового масла, остатки перегонки; остатки экстракта метилнафталинового масла; [Остатки перегонки промытого щелочью нафталинового масла, имеющие диапазон перегонки примерно от 220°C до 300°C (428°F до 572°F). Состоит в основном из нафталина, алкилнафталинов и ароматических азотных оснований].	90641-05-7	1B* **
104	Масла экстракта (угольные), кислотные, без дегтярного основания; Остатки экстракта метилнафталинового масла; [Масло экстракта, кипящее в диапазоне примерно от 220°C до 265°C (428°F до 509°F), из остатка щелочного экстракта каменноугольной смолы, производимого путем кислотной промывки, такой как водным раствором серной кислоты после перегонки для извлечения дегтярных оснований. Состоит в основном из алкилнафталинов.]	84989-12-8	1B* **
105	Дистилляты (каменноугольная смола), бензольная фракция, остатки перегонки; Промывочное масло; [Комплексное сочетание углеводородов, получаемое от перегонки сырого бензола (высокотемпературной каменноугольной смолы). Это может быть жидкостью с диапазоном перегонки примерно от 150°C до 300°C (302°F до 572°F) или полутвердым или твердым веществом с точкой плавления до 70°C (158°F). Состоит в основном из нафталина и алкилнафталинов.]	121620-46-0	1B* **
106	Антраценовое масло, антраценовая смесь; Фракция антраценового масла; [Твердое вещество, богатое антраценом, полученное при кристаллизации и центрифугировании антраценового масла. Состоит в основном из антрацена, карбазола и фенантрена.]	90640-81-6	1B* **
107	Антраценовое масло, с низким содержанием антрацена; Фракция антраценового масла; [Масло, оставшееся после извлечения посредством процесса кристаллизации, твердых веществ, богатых антраценом (антраценовая смесь) из антраценового масла. Состоит в основном из ароматических соединений с двумя, тремя и четырьмя членами.]	90640-82-7	1B* **
108	Остатки (каменноугольная смола), перегонка антраценового масла; Фракция антраценового масла; [Остатки от фракционной перегонки необработанного антрацена, кипящего в примерном диапазоне от 340°C до 400°C (644°F до 752°F). Состоит в основном из трехъядерных и многоядерных ароматических и гетероциклических углеводородов.]	92061-92-2	1B* **
109	Антраценовое масло, антраценовая смесь, антраценовая фракция; Фракция антраценового масла; [Комплексное сочетание углеводородов от перегонки антрацена, полученного посредством кристаллизации антраценового масла из битуминозной высокотемпературной смолы, и кипящего в диапазоне от 330°C до 350°C (626°F до 662°F) . Состоит в основном из антрацена, карбазола и фенантрена.]	91995-15-2	1B* **

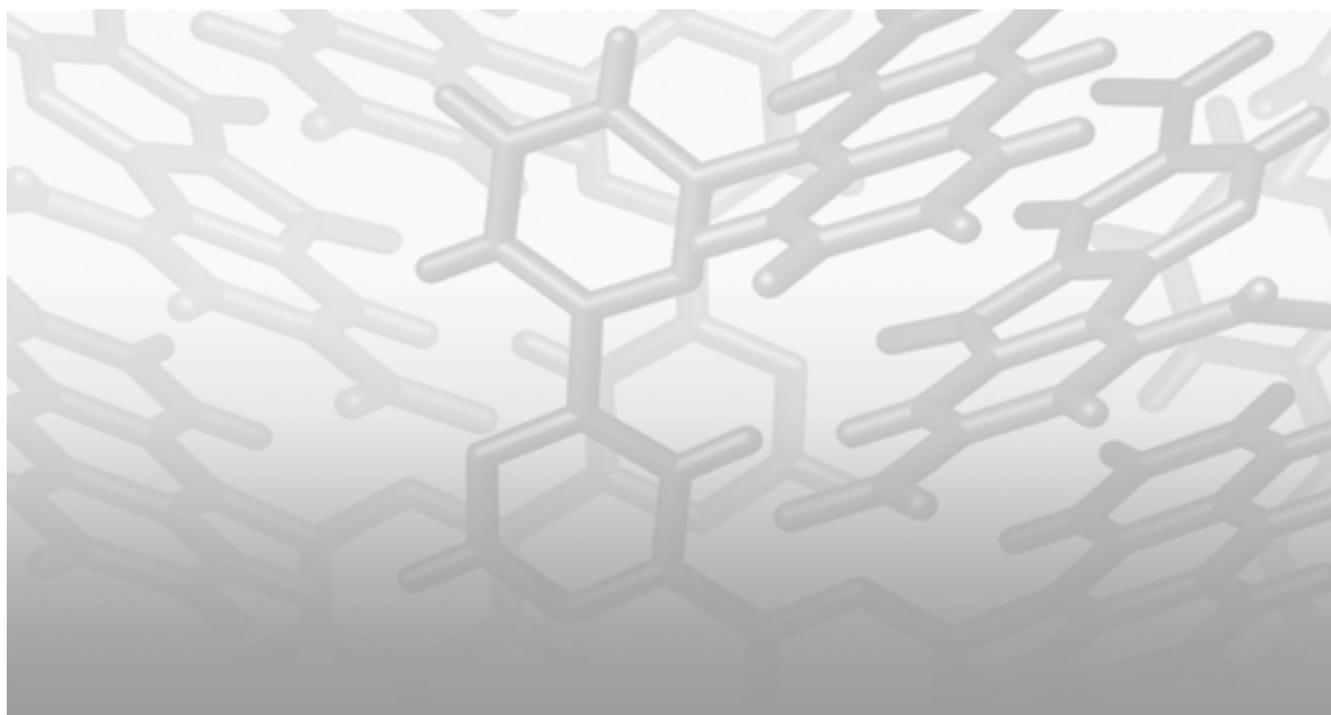
110	Антраценовое масло, антраценовая смесь, фракция карбазола; Фракция антраценового масла; [Комплексное сочетание углеводородов от перегонки антрацена, полученное при кристаллизации антраценового масла из битуминозной высокотемпературной смолы, и кипящего в диапазоне примерно от 350°C до 360°C (662°F до 680°F). Состоит в основном из антрацена, карбазола и фенантрена.]	91995-16-3	1В* **
111	Антраценовое масло, антраценовая смесь, легкая фракция перегонки; фракция антраценового масла; [Комплексное сочетание углеводородов от перегонки антрацена, полученного при кристаллизации антраценового масла из битуминозной низкотемпературной смолы, и кипящего в диапазоне примерно от 290°C до 340°C (554°F до 644°F). Состоит в основном из трехядерных ароматических веществ и их дегидрированных производных.]	91995-17-4	1В* **
112	Дегтярные масла, уголь, низкотемпературные; Дегтярное масло, высококипящее; [Дистиллят от низкотемпературной каменноугольной смолы. Состоит в основном из углеводородов, фенольных составляющих и ароматических азотных оснований, кипящих в диапазоне примерно от примерно 160°C до 340°C (320°F до 644°F).]	101316-87-4	1В* **
113	Остатки экстракта (угольные), низкотемпературные, угольные щелочные; [Остатки от низкотемпературных каменноугольных масел после щелочной промывки, такой как водным раствором гидроокиси натрия, для удаления неочищенных каменноугольных кислот. Состоит в основном из углеводородов и ароматических азотных оснований.]	122384-78-5	1В* **
114	Фенолы, экстракт жидкого аммиака; Щелочной экстракт; [Сочетание экстрактов фенолов, с использованием ацетата изобутила, из жидкого аммиака, конденсированного из газа, выделяющегося при деструктивной перегонке угля при низкой температуре (менее 700°C (1 292°F)). Состоит в основном из смеси одноатомный и двухатомных фенолов.]	84988-93-2	1В* **
115	Дистилляты (каменноугольная смола), легкие масла, щелочные экстракты; Щелочной экстракт; [Водный экстракт из фенольного масла, произведенного при щелочной промывке, такой как водным раствором гидроксида натрия. Состоит в основном из щелочных солей различных фенольных компонентов.]	90640-88-3	1В* **
116	Экстракты, щелочные масла каменноугольной смолы; Щелочной экстракт; [Экстракт из масла каменноугольной смолы, произведенный при щелочной промывке, такой как водным раствором гидроксида натрия. Состоит в основном из щелочных солей различных фенольных компонентов].	65996-83-0	1В* **
117	Дистилляты (каменноугольная смола), нафталиновые масла, щелочные экстракты; Щелочной экстракт; [Водный экстракт из нафталинового масла, произведенный при щелочной промывке, такой как водным раствором гидроксида натрия. Состоит в основном из щелочных солей различных фенольных компонентов.]	90640-89-4	1В* **
118	Остатки экстракта (угольные), щелочного дегтярного масла, карбонизированные, зеленые; Неочищенные фенолы; [Продукт, получаемый от обработки щелочного экстракта каменноугольного масла с помощью CO ₂ и CaO. Состоит в основном из CaCO ₃ , Ca(OH) ₂ , Na ₂ CO ₃ и других органических и неорганических примесей]	90641-06-8	1В* **
119	Сырые фенолы дегтя, угольные, неочищенные; Неочищенные фенолы [Продукт реакции, полученный при нейтрализации щелочного экстракта угольного каменноугольного масла кислотным раствором, таким как водный раствор серной кислоты или газообразной углекислотой, для получения свободных кислот. Состоит в основном из сырых фенолов угля, таких как фенол, крезол и ксиленолы.]	65996-85-2	1В* **
120	Сырые фенолы дегтя, бурый уголь, неочищенный; Необработанные фенолы; [Окисленный щелочной экстракт дистиллята бурогоугольной смолы. Состоит в основном из фенолов и фенольных гомологов.]	101316-86-3	1В* **

121	Сырые фенолы дегтя, газификация бурого угля; Неочищенные фенолы; [Комплексное сочетание органических составляющих, полученное от газификации бурого угля. Состоит в основном из гидроскиароматических фенолов и их гомологов.]	92062-22-1	1B* **
122	Сырые фенолы дегтя, остатки от перегонки; Дистиллятные фенолы; [Остатки от перегонки неочищенного фенола из угля. Состоит в основном из фенолов с количеством углеродов в диапазоне с точкой понижения твердости от 60°C до 80°C (140°F до 176°F).]	96690-55-0	1B* **
123	Сырые фенолы дегтя, метилфеноловая фракция; Дистиллятные фенолы; [Фракция сырых фенолов дегтя, с высоким содержанием 3- и 4-метилфенола, извлеченного при перегонке сыродегтярных кислот низкотемпературной каменноугольной смолы]	84989-04-8	1B* **
124	Сырые фенолы дегтя, фракция полиалкилфенола; Дистиллятные фенолы; [Фракция сырых фенолов дегтя, извлеченного при перегонке сыродегтярных кислот низкотемпературной каменноугольной смолы, имеющая диапазон кипения от 225°C до 320°C (437°F до 608°F). Состоит в основном из полиалкилфенолов.]	84989-05-9	1B* **
125	Сырые фенолы дегтя, фракция ксилена; Дистиллятные фенолы; [Фракция сырых фенолов дегтя, с высоким содержанием 2,4- и 2,5-диметилфенола, извлеченная при перегонке сыродегтярных кислот низкотемпературной каменноугольной смолы.]	84989-06-0	1B* **
126	Сырые фенолы дегтя, фракция этилфенола; Дистиллятные фенолы; [Фракция сырых фенолов дегтя, с высоким содержанием 3- и 4-этилфенола, извлеченная при перегонке сыродегтярных кислот низкотемпературной каменноугольной смолы.]	84989-03-7	1B* **
127	Сырые фенолы дегтя, фракция 3,5-ксилена; Дистиллятные фенолы; [Фракция сырых фенолов дегтя, с высоким содержанием 3,5-диметилфенола, извлеченная при перегонке низкотемпературных кислот каменноугольной смолы.]	84989-07-1	1B* **
128	Сырые фенолы дегтя, остатки, дистилляты, первая фракция; Дистиллятные фенолы; [Остатки от перегонки в диапазоне от 235°C до 355°C (481°F до 697°F) легкого карболового масла.]	68477-23-6	1B* **
129	Сырые фенолы нефти, крезилловые, остатки; Дистиллятные фенолы; [Остатки от кислот неочищенной каменноугольной смолы после извлечения фенола, крезолов, ксиленолов и любых высококипящих фенолов. Черное твердое вещество с точкой плавления примерно 80°C (176°F). Состоит в основном из полиалкифенолов, смолы камеди и неорганических солей.]	68555-24-8	1B* **
130	Фенолы, C9-11; Дистиллятные фенолы	91079-47-9	1B* **
131	Сырые фенолы нефти, крезилловые; Дистиллятные фенолы; [Комплексное сочетание органических составляющих, получаемое из бурого угля и кипящее в диапазоне примерно от 200°C до 230°C (392°F до 446°F). Состоит в основном из фенолов и оснований пиридина.]	92062-26-5	1B* **
132	Сырые фенолы нефти, бурый уголь, фракция -алкилфенола; Дистиллятные фенолы; [Дистиллят от ацилирования промытого щелочью дистиллята бурогоугольной смолы, кипящий в диапазоне примерно от 200°C до 230°C (392°F до 446°F). Состоит в основном из m- и p-этилфенола, а также из крезолола и ксиленола.]	94114-29-1	1B* **
133	Масла экстрактов (угольные), нафалиновые масла; кислотный экстракт; [Водный экстракт, произведенный при кислотной промывке промытого щелочью нафалинового масла. Состоит в основном из кислотных солей различных ароматических азотных оснований, включая пиридин, хинолин и их алкиловые производные.]	90641-00-2	1B* **
134	Азотистые основания каменноугольной смолы, производные хинолина; Дистиллятные основания	68513-87-1	1B* **

135	Азотистые основания каменноугольной смолы, уголь, фракция производных хинолина; Дистиллятные основания	70321-67-4	1B* **
136	Азотистые основания каменноугольной смолы, уголь, остатки перегонки; Дистиллятные основания; [Остатки перегонки, оставшиеся после перегонки нейтрализованных, экстрагированных кислотой содержащих основания дегтярных фракций, полученных при перегонке каменноугольных смол. Состоит в основном из анилина, коллидина, хинолина и производных хинолина и толуидинов.]	92062-29-8	1B* **
137	Углеводородные масла, ароматические, смешанные с полиэтиленом и полипропиленом, пиролизованные, фракция легкого масла; Продукты термообработки; [Масло, полученное при тепловой обработке акционной массы полиэтилена/полипропилена с пеком каменноугольной смолы или ароматическими маслами. Состоит в основном из бензола и его гомологов, кипящих с диапазоне примерно от 70°C до 120°C (158°F до 248°F).]	100801-63-6	1B* **
138	Углеводородные масла ароматические, смешанные с полиэтиленом, пиролизованные, фракции легких масел	100801-65-8	1B* **
139	Углеводородные масла, ароматические, смешанные с полистиролом, пиролизные, фракция легкого масла; Продукция термической обработки; [Масло, получаемое от термической обработки полистирола пеком каменноугольной смолы или ароматическими маслами. Состоит в основном из бензола и его гомологов, кипящих в диапазоне примерно от 70°C до 210°C (158°F до 410°F).]	100801-66-9	1B* **
140	Остатки экстракта (угольные), щелочного дегтярного масла, остатки перегонки нафталина; Остатки экстракта нафталинового масла; [Остатки, полученные из химического масла, извлеченного после извлечения нафталина посредством перегонки, состоят в основном из конденсированных двух-четырёх-кольцевых ароматических углеводородов, и ароматических азотных оснований.]	73665-18-6	1B* **

*- Классификация в качестве мутагена не применяется, если можно доказать, что вещество содержит менее 0,1% бензола (EINECS № 200-753-7, CAS № 71-43-2).

** - Классификация в качестве мутагена не применяется, если можно доказать, что вещество содержит менее 0,005% бенз(а)пирена (EINECS №200-028-5, CAS № 50-32-8).



ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» В 2018 ГОДУ

- Т.О. Абдулмуталимова, Г.В. Садчикова**
ПРОБЛЕМА ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ МЫШЬЯКА
В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ В УСЛОВИЯХ ГАРМОНИЗАЦИИ С
МЕЖДУНАРОДНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ38 (5)
- Е.Ю. Андреева, Т.Н. Родионова, Д.В. Горбунов, М.П. Мариничева**
ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ
НАНОПОРОШКОВ ЖЕЛЕЗА, МЕДИ И ЦИНКА ПРИ ОДНОКРАТНОМ
ВНУТРИБУШИННОМ ВВЕДЕНИИ22 (6)
- А.В. Бадалян, Ю.С. Гольдфарб, М.М. Поцхверия, М.А. Годков, А.Н.
Ельков, Е.Е. Биткова, Н.В. Боровкова, Е.В. Ключникова**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ2 (3)
- М.В. Белова, К.К. Ильяшенко, М.М. Поцхверия**
ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ
СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ПОЗИЦИЙ ТОКСИКОМЕТРИИ3 (4)
- В.В. Бортникова, Л.В. Крепкова, П.Г. Мизина, Т.А. Гуськова**
ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ
СВОЙСТВ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (POTENTILLA ALBA L.) ЭКСТРАКТА
СУХОГО15 (4)
- О.В. Варламова, А.В. Бабкин, И.С. Бердинских, А.К. Назаров, А.С.
Садовникова, А.С. Никифоров**
ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
СУБЪЕДИНИЦ ГАМКА-РЕЦЕПТОРА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ
КЛОФЛУБИЦИНА33 (5)
- Д.В. Горбунов, Л.П. Эрдниев, И.А. Нельга, И.В. Медвецкий,
А.Ю. Микшта, Е.Ю. Андреева**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ
СИСТЕМ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ФЕНТАНИЛОМ25 (6)
- Л.Б. Завалий, А.Ю. Симонова, М.М. Поцхверия, Ю.Н. Остапенко,
М.Г. Гаджиева, С.С. Петриков**
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ9 (5)
- Н.А. Илюшина, Н.С. Аверьянова, Г.В. Масальцев, Ю.А. Ревазова**
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ГЛИФОСАТА В МИКРОЯДЕРНОМ ТЕСТЕ IN
VIVO24 (4)
- В.А. Капцов, А.В. Чиркин**
ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КАК СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(ОБЗОР)2 (2)
- А.Г. Кирова, М.М. Крыласова, Н.И. Шеина**
ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРГАНИЗМЫ:
БЕЗОПАСНОСТЬ И ОБЩЕСТВЕННОЕ МНЕНИЕ28 (2)
- Б.А. Кацнельсон, Ю.Л. Проценко, С.В. Клинова, О.Н. Лукин, А.А.
Балакин, Л.В. Никитина, Л.Б. Кацнельсон, О.П. Герцен, И.А.
Минигалиева, Л.И. Привалова, В.Б. Гурвич, М.П. Сутункова**
ВЛИЯНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА
СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА КРЫСЫ22 (5)
- В.А. Клевно, Ю.Н. Остапенко, А.В. Максимов**
КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА У ДЕТЕЙ3 (5)
- Т.А. Лукичева, А.В. Коробейникова, А.С. Филин**
ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ43 (5)
- П.В. Макаров**
ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ
РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ16 (5)
- А.А. Масленников, С.А. Демидова, А.В. Рябова**
ЭКОЛОГО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ
ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ ВОДОЕМОМ
ПОЛИВИНИЛНИТРАТОМ12 (1)
- В.А. Маткевич, М.М. Поцхверия, Ю.С. Гольдфарб, А.Ю. Симонова**
НАРУШЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЯХ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ18 (3)
- И.А. Минигалиева, Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, М.П.
Сутункова, В.Б. Гурвич, В.Я. Шур, Е.В. Шишкина, И.Е. Валамина,
О.Г. Макеев, В.Г. Панов, А.Н. Варакин, С.В. Клинова, С.В.
Соловьёва, Е.Ю. Мещерякова**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ АЛЮМИНИЯ, ТИТАНА И КРЕМНИЯ И ЕЁ
ОСЛАБЛЕНИЕ КОМПЛЕКСОМ БИОПРОТЕКТОРОВ18 (2)
- И.А. Палагина**
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАМИДОВ НА
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА27 (3)
- М.М. Поцхверия, А.К. Евсеев, А.Ю. Симонова, Е.В. Ключникова,
И.В. Горончаровская, В.А. Маткевич, М.М. Гольдин, С.С.
Петриков**
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОТЕНЦИАЛА ПЛАТИНОВОГО ЭЛЕКТРОДА ПРИ
РАЗОМКНУТОЙ ЦЕПИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОЭФФИЦИЕНТА
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ
ОТРАВЛЕНИЯМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ7 (2)
- В.Н. Ракитский, Н.Е. Федорова, В.В. Баюшева, О.Е. Егорченкова,
Л.Г. Бондарева**
ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,4-Д В ОТДЕЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ
(МОЛОКО, ЯИЦА, ПЕЧЕНЬ, ПОЧКИ) ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ
МЕТОДАМИ20 (1)
- 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 КИСЛОТОЙ20 (4)
- А.В. Сабаев**
СОСТОЯНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ГОРОДЕ ОМСКЕ
ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОЙ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ3 (6)
- Г.А. Софронов, Е.Л. Паткин**
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ2 (1)
- П.Г. Толкач, В.А. Башарин, С.В. Чепур**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЁГКИХ
ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ПРОДУКТОВ ПИРОЛИЗА ХЛОРИРОВАННОГО
ПАРАФИНА8 (6)
- Г.С. Тархнишвили, В.А. Клевно**
СМЕРТЬ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ БУТАНА10 (4)
- К.И. Усов, Т.А. Гуськова, Г.Г. Юшков, Л.П. Гришина, А.С. Гушин**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ
СОПРОВОЖДЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕМЕТИОНИНА
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ12(6)
- Х.Х. Хамидулина**
КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА2 (4), 2 (5), 2(6)
- Е.А. Чигринский, В.Д. Конвай, Ю.Н. Федоров, Л.К. Герунова,
В.И. Герунов**
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ЦИПЕРМЕТРИНОМ28 (6)
- З.А. Шафигуллина, С.Ю. Медведева, И.Г. Данилова**
РОЛЬ КЛЕТЧНОГО КОМПОНЕНТА СТРОМЫ В КОМПЕНСАТОРНЫХ
ПРОЦЕССАХ ПРИ ДИФфуЗНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ32 (3)

А.В. Швецов, А.И. Вайдо, Н.А. Дюжикова, А.В. Бельская, М.В. Михайлова, Е.Б. Скомоорохова, Е.Г. Батоцыренова ВЛИЯНИЕ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ НА СОХРАНЕНИЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	8 (1)
Л.П. Эрдниев, Д.В. Горбунов, Я.А. Степанов, Е.Ю. Андреева, Л.В. Горбунова, И.В. Мокшанов ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВА ТИПА CS.....	13 (2)
□ Экологическая токсикология	
Е.К. Еськов, М.Д. Еськова, А.С. Роженков ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ПЧЕЛ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ	26 (1)
В.И. Ипатова, А.Г. Дмитриева, О.Ф. Филенко, Т.В. Дрозденко О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ SCENEDESMUS QUADRICAUDA (TURP.) ВРЕВ. В ПРИСУТСТВИИ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МЕТАЛЛОВ 34(2)	
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 (4)
А.А. Маслеников, С.А. Демидова ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ТРОТИЛА НА МИКРОФЛОРУ ПОЧВЫ	34 (6)
З.Е. Мащенко, Е.В. Маслова, П.Г. Мизина, Ю.Л. Герасимов, И.Ф. Шаталаев, П.П. Пурыгин ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ АМПИЦИЛЛИНА ДЛЯ РАЧКОВ DAPHNIA MAGNA И СООБЩЕСТВО АКТИВНОГО ИЛА.....	30 (1)
А.Г. Тригуб, В.И. Ипатова ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТА Ag/AgCl НА КУЛЬТУРЫ МИКРОВОДОРОСЛЕЙ SCENEDESMUS QUADRICAUDA И RHAEODASTYLUM TRICORNUTUM.....	44 (2)
И.В. Тропин, С.А. Остроумов НАКОПЛЕНИЕ СВИНЦА И ДРУГИХ ТОКСИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ ВОДНЫМИ РАСТЕНИЯМИ.....	38 (3)
В.А. Федюнин, А.А. Поромов, А.В. Смулов ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОРСКИХ ЗВЕЗД ASTERIAS RUBENS29 (4)	
□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ	
О.В. Бударина, Л.А. Федотова, З.В. Шипулина, Т.Д. Потапченко ТОКСИЧНОСТЬ 4. 6. 6-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТ-3-ЕН (α -ПИНЕН) И 6,6-ДИМЕТИЛ-2-МЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТАН (β -ПИНЕН).....	49 (5)
Д.В. Герасимов ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ДИНАМИКИ ПРИБАВКИ ВЕСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПОСТУПЛЕНИИ СМЕШАННОГО ОКСИДА ОБЕДНЕННОГО УРАНА С ВОДОЙ.....	53 (2)
И.В. Замкова ПОДХОДЫ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ MAGNESOCENE (C ₂ MG) ((БИС (ЦИКЛОПЕНТАДИЕНИЛ) МАГНИЯ; BIS(CYCLOPENTADIENYL)MAGNESIUM)).....	38 (1)
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 ТОКСИЧНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ	46 (4)
Р.А. Мамонов, Л.А. Федотова, И.А. Печникова, Т.Д. Потапченко ТОКСИЧНОСТЬ ДИОКТИЛТЕРЕФТАЛАТА	47 (6)
Н.И. Шеина, Е.В. Буданова, Л.И. Мясина, Л.П. Сазонова, В.В. Колесникова МИКРООРГАНИЗМ BACILLUS THURINGIENSIS SSP. TOUMANOFFII 25	35 (1)
Н.И. Шеина, Е.В. Буданова, Л.И. Мясина, Л.П. Сазонова, В.В. Колесникова ОБОСНОВАНИЕ ПДК МИКРООРГАНИЗМА BEAUVERIA BASSIANA ШТАММ ОРВ-43 В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ.....	50 (4)
Н.И. Шеина, В.А. Паршин, Л.И. Мясина, Л.П. Сазонова, В.В. Колесникова ПРЕПАРАТ «ФИТАЗА»	51 (2)
Х.Х. Хамидулина, А.С. Проскурина, Е.С. Петрова ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И СРЕДЕ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ГАЛОГЕНИРОВАННЫХ СИЛАНОВ	49 (3)
□ Съезды, конференции, совещания.....	40 (1), 56 (2), 47 (5)
В.Г. Сычёв, О.А. Шаповал, О.В. Ветрова, И.П. Можарова, А.В. Истомин АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ГИГИЕНЫ И ТОКСИКОЛОГИИ В СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ АГРОХИМИКАТОВ	39 (6)
Х.Х. Хамидулина 58-е СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ КОМИТЕТА ОЭСР ПО ХИМИИ И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ОЭСР ПО ХИМИИ, ПЕСТИЦИДАМ И БИОТЕХНОЛОГИИ	45 (6)
□ Химическая безопасность	
Е.В. Тарасова О МОДЕЛИ ХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИНГА НА КОНКРЕТНЫХ ПРИМЕРАХ	42 (3)
А.Н.Гребенюк ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЗАСЕДАНИИ СЕКЦИИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА КОМИТЕТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ОБОРОНЕ.....	41 (4)
□ Юбилейные даты	
25 ЛЕТ ЖУРНАЛУ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК».....	53 (3)
К 70-ЛЕТИЮ ПРИВАЛОВОЙ ЛАРИСЫ ИВАНОВНЫ	60 (3)
ПИНИГИН МИГМАР АЛЕКСАНДРОВИЧ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ И 65-ЛЕТИЮ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ).....	53 (4)
□ Некролог	
ПАМЯТИ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСЕЕВИЧА ЛУЖНИКОВА.....	61 (3)
ПАМЯТИ КУРЛЯНДСКОГО БОРИСА АРОНОВИЧА	62 (3)
ПАМЯТИ ВАЛЕНТИНА БОРИСОВИЧА ПРОЗОРОВСКОГО	58 (2)
ПАМЯТИ МЫШКИНА ВЛАДИМИРА АЛЕКСАНДРОВИЧА	50 (6)
□ Нас спрашивают.....	53 (5)
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Х.Х. Хамидулина РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ОРГАНАМИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА	61 (2)
ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ.....	54 (5)
ГОСУДАРСТВЕННОЕ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ: ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ.....	43 (1)
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТОКСИКАНТЫ	46 (1)
КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ КАНЦЕРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ, В СООТВЕТСТВИИ С СОГЛАСОВАННОЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ СИСТЕМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И МАРКИРОВКИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И СМЕСЕЙ.....	54 (5)
ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ	51(6)
□ Конкурс.....	58 (5)