

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



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

№ 1 (148), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Г.А. Софронов, Е.Л. Паткин

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ.....2

**А.В. Швецов, А.И. Вайдо, Н.А. Дюжикова, А.В. Бельская,
М.В. Михайлова, Е.Б. Скоморохова, Е.Г. Батоцыренова**
ВЛИЯНИЕ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ НА СОХРАНЕНИЕ УСЛОВНОГО
РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ
ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....8

А.А. Масленников, С.А. Демидова, А.В. Рябова
ЭКОЛОГО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ
ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ ВОДОЕМОВ
ПОЛИВИНИЛНИТРАТОМ..... 12

**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
МЕТОДАМИ..... 20

□ **Экологическая токсикология**

Е.К. Еськов, М.Д. Еськова, А.С. Рожников
ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ПЧЕЛ СВИНЦОМ
И КАДМИЕМ..... 26

**З.Е. Машченко, Е.В. Маслова, П.Г. Мизина,
Ю.Л. Герасимов, И. Ф. Шаталаев, П.П. Пурьгин**
ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ АМПИЦИЛЛИНА ДЛЯ РАЧКОВ
DAPHNIA MAGNA И СООБЩЕСТВО АКТИВНОГО ИЛА..... 30

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

**Н.И. Шеина, Е.В. Буданова, Л.И. Мясина, Л.П. Сазонова,
В.В. Колесникова**
МИКРООРГАНИЗМ BACILLUS THURINGIENSIS SSP.
TOUMANOFFI 25..... 35

И.В. Замкова
ПОДХОДЫ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ
НЕСТАБИЛЬНЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ПРИМЕРЕ MAGNESOCENE (CP2MG) ((БИС (ЦИКЛОПЕНТАДИ-
ЕНИЛ) МАГНИЯ; BIS(CYCLOPENTADIENYL)MAGNESIUM)).....38

□ **Съезды, конференции, совещания..... 40**

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ
НОРМИРОВАНИЕ: ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО, СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ..... 43
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТОКСИКАНТЫ..... 46

G.A. Sofronov, E.L. Patkin

EPIGENETIC TOXICOLOGY: PERSPECTIVES OF THE
DEVELOPMENT.....2

**A.V. Shvetsov, A.I. Vaido, N.A. Dyuzhikova, A.V. Belskaya,
M.V. Mikhailova, E.B. Skomorokhova, E.G. Batotsyrenova**
INFLUENCE OF SODIUM THIOPIENTAL ON CONSERVATION OF
CONDITIONAL REFLEX OF PASSIVE AVOIDANCE IN RATS WITH
DIFFERENT NERVOUS SYSTEM EXCITABILITY8

A.A. Maslennikov, S.A. Demidova, A.V. Ryabova
ECOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF HAZARD,
POSED BY WATER CONTAMINATION OF WATER BODIES WITH
POLYVINYL NITRATE..... 12

**V.N. Rakitskii, N.E. Fedorova, V.V. Bayusheva,
O.E. Egorchenkova, L.G. Bondareva**
DETERMINATION OF 2,4-D IN SOME FOOD PRODUCTS
(MILK, EGGS, LIVER, KIDNEYS) BY CHROMATOGRAPHY
METHODS..... 20

□ **Ecotoxicology**

E.K. Eskov, M.D. Eskova, A.S. Rozhenkov
DIAGNOSIS OF POISONING OF BEES WITH LEAD AND
CADMIUM 26

**Z.E. Mashchenko, E.V. Maslova, P.G. Mizina,
Y.L. Gerasimov, P.P. Purygin, I.F. Shatalaev**
STUDY OF AMPICILLIN TOXICITY TO DAPHNIA MAGNA
CRUSTACEANS AND ACTIVATED SILT COMMUNITY..... 30

□ **News on toxicity and hazard of chemical and biological substances**

**N.I. Sheina, E.V. Budanova, L.I. Myalina, L.P. Sazonova, V.V.
Kolesnikova**
MICROORGANISM BACILLUS THURINGIENSIS SSP.
TOUMANOFFI 25 35

I.V. Zamkova
APPROACHES TO TOXICOLOGICAL AND HYGIENE ASSESSMENT
OF UNSTABLE METAL-ORGANIC COMPOUNDS ON THE EXAMPLE
OF MAGNESOCENE (CP2MG) (BIS (CYCLOPENTADIENYL)
MAGNESIUM) 38

□ **Congresses, conferences, meetings..... 40**

BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

STATE SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL
REGULATION: LEGISLATION, MODERN
APPROACHES 43
REPRODUCTIVE TOXICANTS..... 46

УДК 57.02 : 574.24 : 615.91

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Г.А. Софронов, Е.Л. Паткин

ФГБНУ Институт экспериментальной
медицины, 197376,
г. Санкт-Петербург, Российская
Федерация

Одной из сложных проблем современной экспериментальной токсикологии остаются молекулярные механизмы формирования нарушений здоровья людей в отдаленные сроки после острого либо хронического воздействия токсичных химических загрязнителей окружающей среды (экоотоксикантов). Выявление и понимание того, какие эпигенетические изменения индуцируются окружающей средой, и как они могут приводить к неблагоприятным результатам, имеет жизненно важное значение для охраны здоровья населения. Поэтому мы рассматриваем современное понимание эпигенетических механизмов, участвующих в жизненном цикле млекопитающих, и оцениваем имеющиеся данные относительно экологически обусловленной эпигенетической токсичности, а соответственно, формирующейся эпигенетической (эпигеномной) регуляторной токсикологии.

Ключевые слова: эпигенетика, эпигеномика, эпигенетические механизмы, токсикоэпигенетика, эпигенетические изменения в раннем развитии, метилирование ДНК, бисфенол А, хлористый кадмий, клеточные культуры человека, хромосомы, хроматин, межпоколенческое наследование эпигенома после воздействия токсикантами.

Введение. Одной из сложных проблем современной экспериментальной токсикологии остаются молекулярные механизмы формирования нарушений здоровья людей в отдаленные сроки после острого либо хронического воздействия токсичных химических загрязнителей окружающей среды (экоотоксикантов). Фундаментальная токсикология дала начало экологической токсикологии и генетической токсикологии. В последнее время появляется все возрастающее число публикаций, свидетельствующих о наличии эпигенетических изменений в дебюте токсического процесса, вызванных токсикантами различной химической природы и, что особенно важно, в низких дозах, не ведущих к мутациям. Они чаще всего значительно ниже считающихся в настоящее время безопасными. Особый интерес представляют данные о трансгенерационном наследовании эпигенетических модификаций. На протяжении всей нашей жизни эпигенетические процессы формируют развитие и позволяют адаптироваться к постоянно меняющейся среде. Выявление и понимание того, какие эпигенетические изменения индуцируются окружающей средой, и как они могут приводить к неблагоприятным результатам, имеет жизненно важное значение для охраны здоровья населения. Поэтому мы рассматриваем современное понимание эпи-

генетических механизмов, участвующих в жизненном цикле млекопитающих, и оцениваем имеющиеся данные относительно экологически обусловленной эпигенетической токсичности, а соответственно, формирующейся эпигенетической (эпигеномной) регуляторной токсикологии.

Определение эпигенетики

Эпигенетика включает механизмы, которые регулируют экспрессию генов без изменений последовательности ДНК, а общий эпигенетический статус клетки в любой данный момент времени называется эпигеномом. Эпигенетическая система является наследуемой, самоподдерживаемой и обратимой. Эпигенетическое программирование имеет основополагающее значение для нормального развития млекопитающих, и, кроме того, обеспечивает более тонкий механизм, с помощью которого окружающая среда может быстро изменять экспрессию генов в одном или нескольких поколениях. Такое сложное взаимодействие между геномом, эпигеномом и окружающей средой формирует индивидуальное развитие, и таким образом влияет на здоровье и, возможно, здоровье будущего потомства. Таким образом, кроме индукции неблагоприятных мутаций окружающей средой в ДНК, в качестве факторов, приводящих к развитию заболеваний, в программы тестирования безопасности при

Софронов Генрих Александрович (Sofronov Genrikh Aleksandrovitch), академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный консультант ФГБНУ Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург
Паткин Евгений Львович (Patkin Eugenii Lvovitch), доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики млекопитающих отдела молекулярной генетики ФГБНУ Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, elp44@mail.ru

воздействию различных химических и физических агентов, характера питания и образа жизни необходимо включить программы для определения экологически обусловленной эпигенетической токсичности. Эпигенетическая токсичность может вызывать задержку роста и проблемы плодovitости, гормональные изменения, репродуктивные нарушения, иммунные расстройства, ожирение, диабет, рак, сердечно-сосудистые, неврологические и ментальные патологии. Такого рода токсичность связана с рядом эпигенетических механизмов, включающих модификации гистонов, метилирование ДНК, некодирующие РНК и некоторые другие.

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические маркеры включают модификации ДНК (метилирование и гидроксиметилирование), гистонов (триметилирование определенных аминокислот) и хроматина в целом, [1, 2].

Метилирование ДНК представляет собой наиболее полно охарактеризованный эпигенетический механизм управления, и, как правило, заключается в добавлении метильной группы к 5'-углероду цитозина к цитозин-фосфо-гуанину (CpG) динуклеотиду, образуя 5-метилцитозин (5-MC). Метилирование ДНК, как правило, ведет к уменьшению связывания транскрипционных факторов с промоторами / энхансерами сайтов, обуславливая уменьшение транскрипции генов [3]. Метилирование ДНК также изменяет взаимодействие между ДНК и ДНК-связывающими белками, также регулируя генную экспрессию. Особенно разительны изменения метилирования ДНК в развитии (см. ниже) [4, 5]. ДНК метилируется с участием семейства ДНК метилтрансфераз (DNMTs) [6, 7]. DNMT1 преимущественно метилирует полуметилированную ДНК и таким образом поддерживает метилирование ДНК после репликации. Метилирование *de novo* устанавливается с помощью ДНК-метилтрансфераз 3А и 3В, которые преимущественно метилируют неметилированную ДНК. Третий член семьи DNMT3, DNMT3L не обладает какой-либо DNMT активностью, но помогает стимулировать активность, DNMT3А и 3В [8]. Гораздо меньше известно о механизмах деметилирования ДНК. Уже давно было предположено, что 5mC может отщепляться как пассивно (из-за отсутствия поддержания во время репликации), так и активно с помощью специализированного (ых) фермента (ов), которые были обнаружены лишь недавно. Было обнаружено семейство ферментов (TET) способных окислять 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) и далее до 5-формилцитозина (5fC) и 5-карбокситозина (5caC) [9, 10]. Затем был предложен еще ряд механизмов деметилирования ДНК, описанных, в основном, в связи с гаметогенезом [5, 11].

Гистоны – это семейство высококонсервативных, небольших, основных (положительно заряженных) белков, вокруг которых закручена отрицательно заряженная ДНК, образуя нуклеосомы – основные структурные единицы хроматина (комплекс белок-ДНК), дающие возможность упаковывать ДНК в ядре [12]. И хвосты, и глобулярные домены гистонов могут подвергаться множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, рибозилирование АДФ, убиквитинирование и сумоилирование, образуя так называемый гистоновый код [13]. Функциональные группы добавляются или удаляются целым рядом ферментов: ацетилазами, метилтрансферазами, киназами, АДФ-рибозилтрансферазами, убиквитин-лигазами, сумо-лигазами, деактилазы, деметилазами, фосфатазами, АДФ-рибозилгидролазами, деубиквитиназами, сумо-деконъюгирующими ферментами [14]. Эти модификации изменяют взаимодействие между ДНК и ДНК-связывающими белками (такими как транскрипционные факторы и РНК-полимеразы). Таким образом формируется общий комбинированный эффект гистонного кода, который определяет состояние активного или репрессивного хроматина и, следовательно, регулирует экспрессию гена. В целом, ацетилирование и деметилирование гистонов ассоциировано с активным хроматином (эухроматином), тогда как деацетилирование метилирование гистонов связаны с репрессированной структурой хроматина (гетерохроматин).

В последнее время активно исследуется надсемейство некодирующих РНК (ncRNA), которое включает в себя ряд семейств обычно классифицируемых в зависимости от их длины: длинные некодирующие РНК (lncRNAs) (≥ 200 нт) и короткие некодирующие РНК (sncRNAs) (≤ 200 нт), которые включают в себя микроРНК (миРНК) одонитевые, $\approx 19-25$ нт), piwi-взаимодействующие РНК (piРНК, одонитевые, $\approx 24-30$ нт) и эндогенные короткие интерферирующие РНК (esiRNAs, двунитевые, $\approx 21-22$ нт). На основании сильной корреляции между увеличением количества ncDNA и возрастающей сложностью организма был сделан вывод о функциональной роли ncDNA [15]. Все эти механизмы играют важную роль в нормальном развитии млекопитающих, в особенности, во время раннего эмбриогенеза и формирования половых клеток [16, 17, 18, 19].

Факторы среды и критические периоды жизни.

Все большее число данных свидетельствует в пользу парадигмы об определяющей роли воздействия факторов окружающей среды (характера питания, химических веществ, стресса и т.д.) во время критических периодов жизни (до зачатия, во время беременности, младенчестве,

отрочестве) в возникновении заболеваний, возникающих в более позднем периоде жизни [20, 21]. При этом показано, что воздействия факторов среды в ходе развития могут изменять регуляцию генов и, как следствие, формирующийся фенотип путем изменений эпигенома [22]. Этот феномен (Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis (DOHaD) позднее получил свое развитие и позволил постулировать, что различные стимулы окружающей среды (в том числе ксенобиотики) на раннем этапе жизни нарушают нормальное развитие и увеличивают риск развития хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Ряд авторов допускает, что условия окружающей среды у прародителей F0 приводили к увеличенному риску заболевания у потомства F1 или даже внуков F2. Важно, что передача риска заболевания к F1/F2 происходит в отсутствие первоначального экологического триггера [23]. Несколько авторов предположили, что передача фенотипов может быть опосредована эпигенетическим перепрограммированием зародышевых клеток и / или зрелых гамет [24], а само явление получило название трансгенерационного эпигенетического наследования. При этом многие авторы полагают, что для того, чтобы считать наследование трансгенерационным, эпигенетические модификации и наследуемые фенотипы должны быть обнаружены в третьем поколении F3 [25, 26]. Причина в том, что, когда беременная мать F0 подвергается вредному воздействию, ее эмбрионы / плоды (F1) уже развиваются в зародышах, что приводит к непосредственному влиянию на F2. Поэтому, F1 и F2 фенотипы могут быть прямым следствием экспозиции токсиканта. Поколение F3 будет первым поколением, где фенотип не является следствием прямого воздействия внешних триггеров. Когда воздействие происходит после рождения, то истинный трансгенерационный эффект возникает, если эффект наблюдается в F2 поколении [27]. Данных по истинно трансгенерационным эффектам эпигенетической токсичности ксенобиотиков пока очень мало. Одна из проблем в этой связи заключается в том, что стабильность эпигенетических изменений часто является очень динамичной, и именно этим объясняется, почему в контексте эпигенетических изменений, индуцируемых ксенобиотиками, чаще всего исследуются изменения в метилировании ДНК. Опубликованы данные по таким факторам окружающей среды, как табак, загрязнители воздуха, эндокринные разрушители, а также различные токсичные металлы [28, 29, 30, 31]. Эту область исследований в настоящее время предлагается рассматривать как «токсикоэпигенетику», чему и посвящен данный обзор.

Эпигенетические изменения в раннем развитии

Почему же именно раннее развитие является столь чувствительным к воздействию экотоксикантами? В ходе развития плода, как уже упоминалось выше, происходят процессы деметилирования и метилирования ДНК *de novo* [32, 33], причем эти волны эпигенетического перепрограммирования регулируют начальную пролиферацию и дифференцировку клеток зародышей [34]. Обнаружено, что уровень 5-МетЦит может изменяться в ответ на воздействия окружающей среды на ранних стадиях развития [2, 35, 36]. Так, исследования на животных показали, что метилирование ДНК у потомства связано с воздействием в ходе развития различных факторов окружающей среды, в частности, свинца (Pb) [37], изменений рациона [38], винклозолина [39], мышьяка [40], бисфенола А (БФА) [29, 41], трихлорэтилена (ТХЭ) [42] и других токсикантов [31]. Получены свидетельства того, что факторы окружающей среды могут влиять и на другие эпигенетические модификации, в том числе посттрансляционную модификацию аминокислот гистонов [43], общее состояние хроматина [44], гидроксиметилирование ДНК [45], структуру и метилирование хромосом [46] и интерфазных ядер [47].

Молекулярные механизмы эпигенетического ремоделирования ксенобиотиками

Все большее число наблюдений указывает на способность ксенобиотиков приводить к стойкому трансгенерационному ремоделированию эпигенома. В соответствии с классическим определением, ксенобиотиком является химическая молекула, найденная внутри организма, но чуждая ему. К числу ксенобиотиков можно отнести наркотики, загрязнители окружающей среды, косметические средства, и даже некоторые компоненты пищи [48]. Как следует из вышеизложенного, последствия воздействия ксенобиотиками в контексте эпигенетической токсичности максимально значимы, когда эпигенетическое перепрограммирование наиболее выражено, т.е. во время гаметогенеза и раннего эмбриогенеза [49]. Кроме того, эпигенетические маркеры могут быть перестроены после рождения, однако, острое воздействие токсикантом в низкой дозе может иметь больший эффект, если происходят в наиболее чувствительный период времени по сравнению с эффектом у взрослого человека, даже если агент применялся в более высокой дозе [50]. Такой, своего рода парадоксальный эффект может наблюдаться и при изучении клеток различного типа, что связано с достаточно заметными различиями в эпигенотипе клеток из разных тканевых типов, образующемся уже в начальном органогенезе.

Было высказано предположение, что эпигенетическое ремоделирование может передаваться будущим поколениям не только при воздействии *in utero*, но и через дозачаточные механизмы, и не только с участием отцовской и материнской зародышевых линий, но и через соматическое эпигенетическое ремоделирование [27]. В последнем случае эпигенетическая информация передается от сомы к половым клеткам и может быть опосредована гормонами или циркулирующими РНК. Это предположение остается весьма спорным и требует подтверждения.

Ферменты, ответственные за инициирование и поддержание эпигенетических явлений зависят от метаболических кофакторов. Каким образом ксенобиотики могли бы влиять на эти кофакторы, и как это, в свою очередь, могло бы повлиять на эпигенетические процессы и трансгенерационное наследование?

Многие ксенобиотики вызывают образование свободных радикалов, влияя тем самым на окислительно-восстановительное состояние клетки. Другие могут взаимодействовать с метаболическими кофакторами при включении механизмов естественной детоксикации. Каждый из этих путей метаболизма ксенобиотиков может нарушить эпигенетическую регуляцию экспрессии генов в процессе развития, оказывая влияние на деятельность ферментов, ответственных за эпигенетические события [51]. Эпигеном – это набор описанных выше ковалентных модификаций ДНК и гистонов, определяющих структуру хроматина, взаимодействие между механизмами транскрипции и ДНК и, в конечном счете, экспрессию генов. Таким образом эпигеном является динамическим медиатором экспрессии генов, который формирует способ, которым клетки, ткани и организмы реагируют на окружающую среду [52]. При этом эпигенетическая модификация ДНК, как мы упоминали, ограничивается, в основном, метилированием и наиболее часто ассоциируется с молчанием генов [53], но в то же время, как стало ясно недавно, метилирование ДНК исполняет ряд функций в регуляции экспрессии генов, варьирующих в зависимости от геномного контекста [54]. Соответственно, эпигенетический (эпигеномный) код функционирует как форма биологической памяти на клеточном уровне, которая управляет основной генной экспрессией и генной индукцией в ответ на различные стимулы и воздействия химической и нехимической среды на основе персистирующих эпигенетических механизмов. Такие паттерны эпигенетических модификаций митотически и мейотически наследуются, а также могут приобретаться в результате действия внутренних и внешних факторов окружающей среды. В результате эпигеном действует как биосенсор индивидуума к окружа-

ющей среде. Первоначально исследования в области только формировавшейся «токсикоэпигенетики» описывали как воздействие среды на эпигеном или ассоциацию эпигенетических характеристик с началом или прогрессированием заболеваний. Использование эпигенетических данных предоставляет возможность для усовершенствования традиционных методов идентификации групп риска населения, являясь биомаркером того, как совокупное воздействие факторов окружающей среды влияет на реакцию на будущие воздействия. Несмотря на многообещающую перспективу, эти подходы еще предстоит подтвердить для их практического применения. В настоящее время происходит быстрое расширение исследований в области токсикоэпигенетики, приведшее к выявлению новых предполагаемых связей между воздействием окружающей среды, восприимчивостью к болезням и общественным здоровьем в целом [55]. При этом надо иметь в виду, что внутренние факторы (возраст, генотип, пол) – это неустраняемые свойства, которые влияют на индивидуальную восприимчивость к воздействию токсикантов. При этом воздействия окружающей среды, изменяя эпигеном, также влияют на восприимчивость к воздействиям и развитию заболеваний. Эти воздействия варьируют от ежедневного характера питания до явных токсикантов. Наиболее изученным в контексте воздействия внешних факторов на здоровье является эпигенетический канцерогенез, часто изучаемый токсикологический результат, но многие канцерогены не являются непосредственно генотоксичными, что было показано для табачного дыма, бензола, мышьяка или никеля [56]. Другими словами высокие концентрации токсинов вызывают генотоксические эффекты, которые обычно реализуются в форме хромосомных aberrаций, увеличении частоты сестринских хроматидных обменов и генных мутаций [57]. В случае воздействия в период гаметогенеза или раннего эмбриогенеза такое воздействие ведет к отклонениям в здоровье у первого же поколения, подвергнувшегося воздействию, причем уже в детстве. Эпимутации возникают при значительно меньших дозах и сказываются либо в отдаленном периоде, либо в повышенной восприимчивости к заболеваниям в потомстве, и, на первый взгляд, могут быть необъяснимы. Описанное нами влияние на уровень метилирования хромосом низких доз экотоксантов бисфенола А и кадмия в двух поколениях может служить основой для объяснения этого феномена [46,47].

Заключение. Итак, эпигенетическая (эпигеномная) токсикология – это новое направление в фундаментальной, молекулярной токсикологии, которое изучает закономерности формирования токсического процесса на эпигенетическом и эпи-

геномном уровнях в ответ на воздействие на живые организмы токсичных химических веществ.

Эпидемиологические исследования на когортах человека демонстрируют наличие ассоциаций, но они не могут установить причинно-следственную связь. Такого рода исследования осложняются тем фактом, что для изучения используется биологический материал, часто кровяные клетки, не от целевого органа / ткани. Поэтому выводы в отношении причинно-следственных связей между факторами окружающей среды, эпигенетическими изменениями и неблагоприятными эффектами в мишени – органе / ткани требуют изучения на моделях. Для более полного понимания динамики взаимоотношений между химическими загрязнителями окружающей среды, возрастными изменениями и эпигеномом, токсикоэпигенетика должна в первую очередь сосредотачиваться на исследованиях на животных, дающих возможность изучать взаимосвязь между воздействием токсикантов и развитием, метилированием и гидроксиметилированием ДНК, состоянием хроматина и метафазных хромосом. Появление токсикоэпигенетики и экологической эпигенетики дает возможность углубить наше понимание того, как вредные химические и физические факторы окружающей среды влияют на здоровье и восприимчивость к заболеваниям. Вызванные воздействием окружающей среды изменения эпигенома могут рассматриваться в качестве механизмов базовых эффектов воздействия, а также как биомаркер ответной реакции организма. Кроме того, взаимодействие между окружающей средой и эпигеномом может обеспечить понимание многих токсических проявлений, которые недостаточно изучены, таких как негенотоксический канцерогенез, возрастная восприимчивость к заболеваниям, перепрограммирование при экспозициях в раннем развитии

и трансгенерационные последствия воздействия. В текущих исследованиях обычно изучается влияние воздействия окружающей среды на эпигеном в разовой дозе и в единицу времени. Расширение этих исследований с включением диапазона доз и продолжительности экспозиции будут способствовать выявлению пороговых доз и времени отклика [58].

Возникает вопрос относительно возможности возвращения эпигенома в исходное состояние, или купирования повреждающих эффектов ксенобиотиков. Приведенные выше данные указывают на то, что эпигеном может изменяться под действием ксенобиотиков, приводя к стойким изменениям в экспрессии генов и патологиям, которые охватывают несколько поколений. Такая лабильность эпигенома указывает на принципиальную возможность возвращения эпигенома к норме. Действительно, показано, что различные факторы окружающей среды, такие как пищевые компоненты, образ жизни, физическая активность могут изменять экспрессию гена без изменения последовательности ДНК либо путем прямого подавления метилирования ДНК, либо ферментов, катализирующих модификации гистонов, либо путем изменения доступности субстратов, необходимых для ферментативных реакций, т.е. могут вызывать изменения эпигенома, противоположные изменениям, индуцированным ксенобиотиками. [59, 60]. Понимание эпигенетических модификаций генома, претерпевших изменения под воздействием токсикантов при токсикоэпигенетических исследованиях дает основания для разработки подходов для такой коррекции. Для успешного использования таких «эпигенетических» лекарств необходимо дальнейшее накопление данных относительно возможности максимально прицельного во времени и мишени действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P. A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004; 429: 457-463.
2. Bernal A. J., Jirtle R. L. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88: 938-944.
3. Medvedeva Y. A., Khamis A. M., Kulakovskiy I. V., Ba-Alawi W., Bhuyan M. S., Kawaji H., Lassmann T., Harbers M., Forrest A. R., Bajic, V. B. Effects of cytosine methylation on transcription factor binding sites. *BMC Genomics*. 2014; 119: 10.1186/1471-2164-15-119.
4. Hackett J. A., Surani M.A. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. *Philos Trans R Soc Lond. B, Biol Sci.* 2013; 368 : 20110328.
5. Messerschmidt D.M. A twist in zygotic reprogramming. *Nat. Cell Biol.* 2016; 18:139-140.
6. Li E., Bestor T.H., Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*. 1992; 69 : 915-926.
7. Okano M, Bell D.W, Haber D.A, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*. 1999; 99:247-257.
8. Gowher H., Liebert K., Hermann A., Xu G., Jeltsch A. Mechanism of stimulation of catalytic activity of Dnmt3A and Dnmt3B DNA-(cytosine-C5)-methyltransferases by Dnmt3L.
9. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:13341-13348.
10. Tahiliani M., Koh K.P., Shen Y., Pastor W.A., Bandukwala H., et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET. *Science*. 2009; 324:930-935.
11. Ito S., Shen L., Dai Q., Wu S.C., Collins L.B., Swenberg J.A., He C., Zhang Y. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*. 2011; 333:1300-1303.
12. Dean W. DNA methylation and demethylation: a pathway to gametogenesis and development. *Mol. Reprod. Dev.* 2014; 81:113-125.
13. Kornberg R.D, Lorch Y. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell*. 1999; 98:285-294.
14. Strahl B.D, Allis C.D. 20The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2003; 411-45.,
15. Khare S.P., Habib F., Sharma R., Gadewal N., Gupta S., Galande S. Histome-a relational knowledgebase of human histone proteins and histone modifying enzymes. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40 : D337-D342.
16. Mattick J.S. A new paradigm for developmental biology. *J Exp. Biol.* 2007; 210:1526-1547.
17. Cook M.S., Blieloch R.. Small RNAs in germline development. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2013; 102:159-205.
18. Beaujean N. Histone post-translational modifications in preimplantation mouse embryos and their role in nuclear architecture. *Mol. Reprod. Dev.* 2014; 81:100-112.
19. Luk A.C., Chan W.Y., Rennert O.M., Lee T.L. Long noncoding RNAs in spermatogenesis: insights from recent high-throughput transcriptome studies. *Reproduction*. 2014; 147:R131-R141.
20. Marcho C., Cui W., Mager J. Epigenetic dynamics during preimplantation development. *Reproduction*. 2015; 150:R109-R120.
21. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock

- T., Deb D., et al. (). Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430(6998): 419-421.
22. Heindel J. J., Balbus J., Birnbaum L., Brune-Drise M. N., et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*. 2015; 156:3416-34
23. Waterland R. A., Michels K. B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu. Rev. Nutr.* 2007; 27: 363-388.
24. Zambrano E., Martinez-Samayo P.M., Bautista CJ, Deas M., et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *Ju Physiolo* 2005; 566:225-236.
25. Daxinger L., Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 2012; 13:153-162;
26. Skinner M.K. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or FReprod. *Toxicol.* 2008; 25:2-6.
27. Jirtle R.L., Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-262.
28. Sharma A. Transgenerational epigenetic inheritance: focus on soma to germline information transfer. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013; 113:439-446.
29. Perera F., Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod. Toxicol.* 2011;31:363-73
30. Нониашвили Е.М., Софронов Г.А., Паткин Е.Л. Влияние малых доз бисфенола А на доимплантационное развитие зародышей мышей in vitro. *Акад. Журнал Западной Сибири*. 2013; 9: 100- 10129 / Noniashvili E.M., Sofronov G.A., Patkin E.L. The influence of low dose bisphenol A on preimplantation development of mice in vitro. *The Acad. J. of West Siberia*. 2013; 9: 100- 101 (in Russian)
31. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетические и эпигеномные механизмы возникновения и наследования эколого-зависимых нарушений здоровья человека. "Перспективные направления развития науки в Петербурге", Санкт-Петербургский научный центр РАН, СПб., 2015, с. 320 - 3/ Patkin E.L., Sofronov G.A. Epigenetic and Epigenomic mechanisms of origin and inheritance of ecology dependent human health disorders. "Perspectives of science development in Petersburg". S-Petersburg RAN scientific centre, Spb., 2015, 320-330 (in Russian).
32. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. *Медицинский академический журнал*. 2015; 15: 7- / Patkin E.L., Sofronov G.A. Ecological dependent human diseases. Epigenetic mechanisms of origin and inheritance. *Medic. Acad. J.* 2015; 15: 7-(in Russian).
33. Reik W., Dean W., Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001; 293:1089-1093.
34. Smallwood S. A., Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet.* 2012; 28: 33-
35. Messerschmidt D. M., Knowles B. B., Solter D. (). DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev.* 2014; 28: 812-828.
36. Anderson O. S., Sant K. E., Dolinoy D. C. Nutrition and epigenetics: an 2014interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23: 853-859.
37. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M. K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013; 8(1), e55387, 10.1371/journal.pone.0055387
38. Dosunmu R., Alashwal H., Zawia N. H. (2012). Genome-wide expression and methylation profiling in the aged rodent brain due to early-life Pb exposure and its relevance to aging. *Mech. Ageing Dev.* 2012; 133: 435-443.
39. Marco A., Kislouk T., Tabachnik T., Meiri N., Weller A. Overweight and CpG methylation of the Pomc promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not "reprogrammed" by regular chow diet in rats. *FASEB J.* 2014; 28: 4148-4157.
40. Guerrero-Bosagna C., Covert T. R., Haque M. M., Settles M., et al. Epigenetic transgenerational inheritance of vinclozolin induced mouse adult onset disease and associated sperm epigenome biomarkers. *Reprod. Toxicol.* 2012; 34: 694-707.
41. Reichard J.F., Puga A. Effects of arsenic exposure on DNA methylation and epigenetic gene regulation. *Epigenomics*. 2010; 2: 87-104.
42. Kim J. H., Sartor M. A., Rozek L. S., Faulk C., et al. Perinatal bisphenol A exposure promotes dose-dependent alterations of the mouse methylome. *BMC Genomics*. 2014; 15:
43. Gilbert, K. M., Nelson, A. R., Cooney, C. A., Reisfeld, B., and Blossom, S. J. (2012). Epigenetic alterations may regulate temporary reversal of CD4(+) T cell activation caused by trichloroethylene exposure. *Toxicol Sci* 127(1), 169-78
44. Arita A., Shamy M. Y., Chervona Y., Clancy H. A., et al. The effect of exposure to carcinogenic metals on histone tail modifications and gene expression in human subjects. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2012; 26: 174-178.
45. Veazey K. J., Parnell S. E., Miranda R. C., Golding M. C. Dose-dependent alcohol-induced alterations in chromatin structure persist beyond the window of exposure and correlate with fetal alcohol syndrome birth defects. *Epigenetics Chromatin*. 2015; 8:
46. Tammen S. A., Dolnikowski G. G., Ausman L. M., Liu Z., et al.) Aging and alcohol interact to alter hepatic DNA hydroxymethylation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014; 38: 2178-2185.
47. Patkin E.L., Pavlinova L.I., Noniashvili E.M., Sasina L.K., Grudinina N.A., Kolmakov N.N., Suchkova I.O., Tranvan Truong, Sofronov G.A. Asymmetric DNA methylation between sister chromatids of metaphase chromosomes in preimplantation mouse embryos and two cell lines upon Bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.* 2017; Aug 24;74:1-10:doi: 6/j.reprotox.2017.08.017.
48. Нониашвили Е. М., Грудинина Н.А., Кустова М.Е., Чан В.Ч., Сучкова И. О., Павлинова Л.И., Сасина Л. К., Дергачева Н.И., Софронов Г.А., Паткин Е. Л. Метилирование ДНК в раннем эмбриогенезе мышей под влиянием бисфенола А. *Экологическая генетика*. 2017; 15: 42- / E.M.Noniashvili, N.A.Grudinina, M.E.Kustova, V.T. Tran, I.O.Suchkova, L.I.Pavlinova, L.K.Sasina, N.I.Dergacheva, G.A.Sofronov, E.L.Patkin.
49. DNA methylation in early mice embryogenesis under the influence of bisphenol A. *Ecological genetics*. 2017; 15:42-(in Russian).
50. Johnson C.H., Patterson A.D., Idle J.R., Gonzalez F.J. Xenobiotic Metabolomics: Major Impact on the Metabolome. *Annu. Rev. Pharmacol.* 2012; 52:37-56.
51. Migicovsky Z., Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. *Front. Genet.* 2011; 2:28.
52. Ho S.M., Johnson A., Tarapore P., Janakiram V., Zhang X., Leung Y.K. Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR J.* 2012; 53:289-305.
53. Jimenez-Chillaron J.C., Nijland M.J., Ascensao A.A., Vilma A Sardo V.A., et al. Back to the future: transgenerational transmission of xenobiotic-induced epigenetic remodeling. *Epigenetics*. 2015; 10: 259-2
54. Emma C. Bowers E.C., Shaun D. McCullough S.D. Linking the Epigenome with Exposure Effects and Susceptibility: The Epigenetic Seed and Soil Model. *Toxicol. Sci.* 2017; 155:302-3
55. Baylin S. B. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: S4-S
56. Smith Z. D., Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 204-220.
57. Bollati V., Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity*. 2010; 105: 105-112.
58. Koturbash I., Beland F. A., Pogribny I. P. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis—a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicol. Mech. Method.* 2011; 2: 289-297.
59. Софронов Г.А., Чинь Куок Кхань, Кузнецов А.Н., Павлов Д.С., Румак В.С. Воздействие диоксинов на окружающую среду и здоровье человека. *Вестник РАН*. 2009; 79:124-1/ G.A.Sofronov, Chin Kuok Khan, Kuznetsov A.N., Pavlov D.S., Rumak V.S. The influence of dioxins on environment and human health. *Vestnik RAN*.2009; 79: 124-130 (in Russian).
60. Marcylo E.L., Miriam N., Jacobs M.N., Gant T.W. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. *Critical Reviews Toxicol.* 2016; 46: 676-700.
61. Abdull Q.A., Yu B.P., Chung H.Y., Jung H.A., Choi J.S. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res.* 2017; Oct doi: 10.1007/s12272-017-0973-3.
62. Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2017; Mar doi: 10.1111/apha.12881.

G.A. Sofronov, E.L. Patkin

EPIGENETIC TOXICOLOGY: PERSPECTIVES OF THE DEVELOPMENT

Institute of Experimental Medicine, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

One of the complex problems of modern experimental toxicology remains the molecular mechanism of formation of human health disorders separated at different time periods from acute or chronic exposure to toxic environmental pollutants (ecotoxicants). Identifying and understanding what epigenetic changes are induced by the environment, and how they can lead to unfavorable outcome, are vital for protecting public health. Therefore, we consider it important a modern understanding of epigenetic mechanisms involved in the life cycle of mammals and assess available data on the environmentally caused epigenetic toxicity and, accordingly fledging epigenomic (epigenetic) regulatory toxicology.

Key words: epigenetics, epigenomics, epigenetic mechanisms, toxicoepigenetics, (epigenetic) changes in early development, DNA methylation, bisphenol A, cadmium chloride, human cell cultures, chromosomes, chromatin, intergenerational inheritance of epigenome after exposure to toxicants.

Материал поступил в редакцию 30.11.2017 г.

УДК 57.044 : 615.099

ВЛИЯНИЕ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ НА СОХРАНЕНИЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Швецов¹, А.И. Вайдо²,
Н.А. Дюжикова², А.В. Бельская¹,
М.В. Михайлова¹, Е.Б. Скоморохова^{1,2},
Е.Г. Батоцыренова¹

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

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

Проведено исследование динамики сохранения условного рефлекс пассивного избегания (УРПИ) у крыс двух линий с различным уровнем возбудимости нервной системы: с высоким порогом возбудимости (ВП) и с низким порогом возбудимости (НП) в норме и после действия полудозы тиопентала натрия. Показано, что длительное сохранение памятного следа в нормальных условиях и более высокая чувствительность к действию тиопентала натрия проявляется у высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с низковозбудимыми крысами линии ВП.

Ключевые слова: тиопентал натрия, условный рефлекс пассивного избегания, возбудимость.

Введение. Тиопентал натрия (ТП), относящийся к препаратам группы барбитуратов, широко применяется при анестезии, интенсивной терапии и коррекции внутричерепной гипертензии и фокальной ишемии. В больших дозах этот препарат оказывает токсическое воздействие и вызывает состояние комы [1, 2]. Известно, что поражение ЦНС нейротоксикантами сопровождается нарушениями систем жизнеобеспечения, связанными с доставкой и утилизацией кислорода, что приводит к развитию необратимых повреждений мозга [2, 3]. Механизм действия барбитуратов основан на усилении ГАМК-опосредованного синаптического торможения и продления времени открытия хлорных каналов, что приводит к снижению скорости протекания метаболических процессов головного мозга и угнетению активности сенсорной зоны коры и дыхательного центра [2, 4]. Развивающаяся при коме гипоксия усили-

вает токсическое специфическое действие депримирующих веществ на ЦНС, т.к. в этих условиях начинает преобладать анаэробный путь метаболизма с накоплением в ликворе молочной кислоты и развитием ацидоза и оксидативного стресса, которые могут приводить к нарушению структуры и функции головного мозга [2, 5].

Несмотря на широкое использование в медицинской практике, вопросы влияния тиопентала натрия на когнитивные способности, процессы обучения и памяти остаются неизученными. Практически не исследована и зависимость чувствительности к этому препарату от генетически-детерминированного функционального состояния нервной системы и его основного параметра – возбудимости.

В связи с этим *целью работы* явилось изучение влияния острой интоксикации тиопенталом натрия на сохранение УРПИ, позволяющего оце-

Швецов Артур Вячеславович (Shvetsov Artur Vyacheslavovich), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, shvetsov83@mail.ru
Батоцыренова Екатерина Геннадьевна (Batotsyrenova Ekaterina Gennadiyevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, bkaterina2009@yandex.ru

Дюжикова Наталья Алевовна (Dyuzhikova Natalia Alekovna), доктор биологических наук, заведующая лабораторией генетики ВНД ФГБУН «Институт физиологии им.И.П.Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, dyuzhikova@mail.ru

Вайдо Александр Иванович (Vaido Alexander Ivanovich), доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики ВНД ФГБУН «Институт физиологии им.И.П.Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, vaido@list.ru

Скоморохова Екатерина Борисовна (Skomorochova Ekaterina Borisovna), младший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, ruhesommertag@gmail.com.

Бельская Алиса Владимировна (Belskaya Alisa Vladimirovna), младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, belskayaalisa@gmail.com

Михайлова Маргарита Викторовна (Mikhailova Margarita Viktorovna), младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, margarita10108@mail.ru

нить особенности процессов обучения и памяти, у крыс двух линий, различающихся по уровню возбудимости нервной системы.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служили 3-х месячные крысы-самцы двух линий, ВП и НП, 72 и 62 поколения селекции, прошедшие длительную селекцию по величине порога возбудимости большеберцового нерва (*n. tibialis*) к действию электрического тока и различающиеся по возбудимости периферического и центрального отделов нервной системы. Линия ВП характеризуется высоким порогом возбудимости (2,5-3,0 В), НП – низким (0,5-0,8 В). В каждой экспериментальной группе было не менее 6 животных. При работе с животными соблюдались международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Выработку УРПИ с однократным отрицательным болевым подкреплением производили с использованием прибора PACS-30 Expansion (Columbus Instruments, США). Установка состоит из двух камер: ярко освещенной – светлой, и темной, в которой освещение отсутствовало, сообщающихся между собой проходом. Как известно, в норме крысы проводят большую часть времени в темном отсеке, что связано с инстинктивным стремлением животных находиться в темном и тесном пространстве – норке (норковый рефлекс). Метод основан на выработке у крыс условной реакции пассивного избегания темной камеры в ответ на безусловный электрокожный болевой раздражитель.

Крысу высаживали в центр светлой камеры, хвостом к отверстию в темную камеру. Животному давали 2 мин. для обследования отсеков. В течение этого времени оно находило отверстие в темную камеру и заходило в нее. В темной камере животное получало электрокожное болевое раздражение силой 1мА длительностью 1 мин. На этом выработка рефлекса завершалась. Если животное в течение 2 мин. не заходило в темную камеру, оно исключалось из дальнейшего эксперимента.

Введение тиопентала производили через 24 ч после выработки УРПИ внутривенно в дозе LD₅₀, которая составляла для животных линии ВП – 110 мг/мл, для НП – 95 мг/мл. Контролем служили группы крыс, которым вводили физиологический раствор.

Сохранение УРПИ оценивали через 48 ч после введения ТП, когда животные полностью выходили из наркоза, и через одну неделю после воздействия. Животных также помещали в светлую камеру установки и на протяжении 2 мин наблюдали за их поведением.

При проведении обучения и оценки сохранения УРПИ измеряли следующие параметры поведения экспериментальных животных: латентный период (ЛП) первого захода в темную камеру, а также время, проведенное в светлой и в темной камерах.

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

Результаты и обсуждение. Оценка параметров поведения крыс двух линий до применения электрокожного болевого раздражения показала, что ЛП захода в темную камеру у исследуемых групп животных статистически не отличался (см. табл.). Воздействие током вызвало многократное, статистически достоверное увеличение латентного периода захода в темный отсек.

Тестирование контрольных групп крыс двух линий позволило выявить межлинейные особенности длительности сохранения в памяти условного рефлекса. Так, через 48 ч после инъекции физиологического раствора, различия всех трех исследуемых показателей (ЛП захождения в темный отсек, время, проведенное в светлом и темном отсеке) между животными линий ВП и НП отсутствовали. Спустя одну неделю происходило статистически достоверное ухудшение сохранения УРПИ (снижение ЛП и времени нахождения в светлой камере, увеличение времени, проведенного в темном отсеке) у низковозбудимых животных линии ВП (табл.). Все три исследуемых показателя достоверно отличались как от значений предшествующего тестирования крыс этой линии, так и от таковых линии НП, демонстрирующей стабильное сохранение памятного следа.

Инттоксикация ТП приводила к изменениям только у крыс линии НП. Спустя 48 ч после инъекции ТП крысы этой линии совсем не заходили в темную камеру, о чем свидетельствовали максимальные значения латентного периода и времени нахождения в светлой камере (табл.). Через 1 неделю наблюдали восстановление исследуемых показателей до контрольных значений. Динамика сохранения и извлечения долговременной памяти у крыс линии ВП под воздействием ТП не отличалась от таковой в контрольной группе (табл.).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют в пользу того, что динамика сохра-

Таблица

Основные параметры поведения при формировании и сохранении условного рефлекса пассивного избегания у крыс линий ВП и НП в разные сроки после острого отравления тиопенталом натрия

Группы	ЛП до обучения с	48 ч после воздействия			1 нед. после воздействия		
		ЛП, с	СК, с	ТК, с	ЛП, с	СК, с	ТК, с
ВП контроль	12,8±3,8	72,9± 15,4	91,8± 12,6	28,2± 12,6	39,8± 13,9*	72,1± 14,5*	47,9± 14,5*
ВП тиопентал	8,0±3,7	91,2± 28,8	91,2± 28,8	28,8± 28,8	49,7± 24,8	58,7± 24,2	61,2± 24,2
НП контроль	15,0±4,1	79,0± 17,0	106,8± 6,5	13,2± 6,5	93,9± 14,0	109,7± 8,6	10,3±8,6
НП тиопентал	8,1±3,0	120,0**± 0	120,0**± 0	0,0**± 0	83,1± 18,0	110,1± 5,8	9,9± 5,8

Обозначения: ЛП – латентный период захождения в темный отсек, СК – время нахождения животного в светлой камере, ТК – время нахождения животного в темной камере, * – межлинейные отличия, $p < 0.05$, критерий Манна-Уитни; ** – внутрилинейные отличия на фоне введения тиопентала натрия, $p < 0.05$, критерий Манна-Уитни

нения УРПИ в нормальных условиях различается у низковозбудимых и высоковозбудимых крыс. У животных линии НП наблюдали стабильное сохранение всех исследуемых показателей до 1 недели, у линии ВП – снижение сохранения УРПИ через 1 неделю. Ранее также было показано, что высоковозбудимые крысы превосходят низковозбудимых по показателям сохранения УРПИ [7]. Таким образом, на длительность сохранения условного рефлекса пассивного избегания влияет генетически-детерминированный уровень возбудимости нервной системы крыс, и низкая возбудимость нервной системы может быть фактором риска развития нарушений долговременной памяти в норме и при стрессорных воздействиях. Известно, например, что 24 ч депривация парадоксальной фазы сна приводит к значительному нарушению процессов консолидации памяти при выработке УРПИ именно у низковозбудимых животных линии ВП [7, 8].

После воздействия тиопентала у высоковозбудимых крыс линии НП наблюдалось отсутствие захождения животных в темный отсек через 48 ч, что может быть проявлением как полного сохранения УРПИ, так и подавления норкового рефлекса, отражающего проявление токсических свойств препарата. Через 1 нед. после воздействия обнаружено восстановление исследуемых показателей до контрольного уровня.

У низковозбудимых животных линии ВП не обнаружилось влияния тиопентала натрия на уровень и длительность сохранения УРПИ.

Важно подчеркнуть, что более высокая чувствительность к действию ТП была обнаружена у крыс линии НП и при определении полудетальной дозы (для крыс линии ВП она составила 110

мг/мл, для линии НП – 95 мг/мл).

Следует отметить, что у крыс линии НП ранее была выявлена большая чувствительность к анальгетическому эффекту морфина и антианальгетическому действию налоксона по сравнению с линией ВП [9], что связывали с меньшим содержанием у них в некоторых отделах мозга эндогенных опиоидных пептидов, при этом характер проявления дозозависимых эффектов свидетельствовал о большей аффинности опиатных рецепторов и меньшем их числе [10].

Несмотря на отсутствие доступных литературных данных о влиянии ТП на когнитивные функции крыс, нельзя не отметить, что схожими поведенческими и биохимическими эффектами воздействия, обусловленными усилением ГАМК-эргического торможения, обладает этанол [11]. Было показано, что у мышей линии CD1 наблюдается дозозависимое нарушение формирования условного рефлекса пассивного избегания под воздействием разных доз этанола [12], однако данные о влиянии генотипа на эти процессы в литературе отсутствуют.

Заключение. Таким образом, полудетальная доза тиопентала натрия вызывала полное сохранение УРПИ и/или подавление норкового рефлекса только у животных линии НП через 48 ч после воздействия. В целом, с высокой возбудимостью нервной системы связана как более высокая чувствительность к действию ТП, так и длительность сохранения памятного следа УРПИ в нормальных условиях.

Исследование механизмов действия нейротоксикантов на моделях экспериментальных животных с различным генетически-детерминированным функциональным состоянием нервной системы является необходимым звеном доказа-

тельной медицины, которое позволит приблизиться к пониманию причин индивидуальной изменчивости проявления патогенетических

процессов в центральной нервной системе при интоксикации ксенобиотиками и определить пути их коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Макарова Н.В. Экспериментальная модель барбитуратной комы // Токсикологический вестник. – 20-№ 4. – С. 21-25.
2. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Дагаев С.Г., Батоцыренова Е.Г., Кубарская Л.Г., Аксенов В.В. Изучение роли антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в патогенезе тиопенталовой комы // Химическая и биологическая безопасность. – 20С. 3-7.
3. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Елаева Н.Л., Савенко Ю.Н., Лапина Н.В., Аксенов В.В. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс // Казанский медицинский журнал. – 20№ 94(5). С. 659-699.
4. Calvey T, Williams N. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. 5th edition. Blackwell Publishing, 2009.
5. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В., Швецов А.В., Степанов С.В., Лапина Н.В., Бонитенко Е.Ю. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 20№ 16(5-4). С. 1376-1379.
6. Вайдо А.И. Физиолого-генетический анализ возбудимости и поведения лабораторной крысы: автореф. дис. ... докт. биол. наук. 03.00.13 / А.И. Вайдо; Институт физиологии им. И.П. Павлова. – СПб., 2000. – 42 с.
7. Таранова Н.П., Кленнекова В.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Лопатина Н.Г., Кулагин Д.А. Влияние нарушений сна на активность АТФ-аз нейронов и глицинов гиппокампа у крыс, селективных по порогу возбудимости нервной системы // Нейрохимия. – 1990. – № 9(1). – С. 24-31.
8. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. Влияние невротизации спустя длительные сроки после ее окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы // Журн. высшей нервной деятельности. – 1996. – № 46(1). – С. 157-162.
9. Ширяева Н.В., Семенова С.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. Особенности эффектов морфина и налоксона у линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высшей нервной деятельности. – 1995. – № 45(5). – С. 976-980.
10. Глущенко Т.С., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Таранова П.П., Лопатина Н.Г. Влияние длительной невротизации на содержание опиоидных пептидов в различных отделах головного мозга крыс, селективных по порогу возбудимости нервной системы // Биол. Мембраны. – 19№ 9(10-11). – С. 1096-1098.
11. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Лапина Н.В., А.В. Бабкин, И.С. Бердинских, А.С. Мелехова, К.О. Войцехович, Д.С. Лисицкий, Н.В. Макарова, Т.В. Кашина. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс // Токсикологический вестник. – 20№ 6. – С. 22-27.
12. Castellano C., Pavone F. Effects of ethanol on passive avoidance behavior in the mouse: involvement of GABAergic mechanisms // Pharmacology, biochemistry and behavior. – 19№ 29. – С. 321-324

REFERENCES:

1. Basharin V.A., Grebenjuk A.N., Bonitenko E.Yu., Ivanov M.B., Makarova N.V. Experimental model of barbiturate coma. // Toksikologicheskii vestnik. – 20-№ 4. – P. 21-(in Russian).
2. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Dagaev S.G., Batotsyrenova E.G., Kubarskaja L.G., Aksenov V.V. Role of antioxidant system and lipid peroxide oxidizing in thiopental-induced coma pathogenesis. Chemical and biological security. – 20S: 3-(in Russian).
3. Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G., Elaeva N.L., Savenko Ju.N., Lapina N.V., Aksenov V.V. Neurotrophic factors concentration in rat brain at the experimental coma // Kazan medical journal. – 20№ 94(5). P. 659-6(in Russian).
4. Calvey T, Williams N. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. 5th edition. Blackwell Publishing, 2009.
5. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Minaeva L.V., Shvetsov A., Stepanov S.V. Lapina N.V., E.U. Bonitenko. Signal function of oxygen active forms in sodium thiopental intoxication. Social, humanitarian, mediko-biological sciences. – 20№ 16(5-4). P. 1376-13(in Russian).
6. Vaido A.I. Physiological and genetic analysis of laboratory rat behaviour. Dr. biol. sci. diss. 03.00.13 / Vaido A.I.; The Institute of physiology I.P. Pavlova. – Saint-Petersburg., 2000. – 42 p. (in Russian).
7. Taranova N.P., Klennekova V.A., Vaido A.I., Shirjaeva N.V., Lopatina N.G., Kulagin D.A. The influence of sleep impairments on neuron and glyocytes ATP activity in hippocampus of the rats differing by the threshold of nervous system excitability // Neurochemistry. – 1990.- № 9(1). – P. 24-(in Russian).
8. Shirjaeva H.B., Vaido A.I., Lopatina N.G. The effect of neurotization after a long period following its termination on the behavior of rats differing by nervous system excitability // Journ. of higher nervous activity. –1996. – № 46(1). – P. 157-1(in Russian).
9. Shirjaeva N.V., Semenova S.G., Vajdo A.I., Lopatina N.G. The characteristics of the effects of morphine and naloxone in rat strains differing by the excitability thresholds of their nervous systems // Journ. of higher nervous activity. – 1995. – № 45(5). – P. 976-9(in Russian).
10. Glushchenko T.S., Vajdo A.I., Shirjaeva N.V., Taranova P.P., Lopatina N.G. The influence of neurotization after a long period following its termination on the opioid peptides distribution in different regions of the brain in rat strains differing by the excitability thresholds of their nervous systems // Biol. Membrany. – 19№ 9(10-11). – P. 1096-10(in Russian).
11. Osechkina N.G., Nazarov G.V., Bonitenko E.Yu., Ivanov M.B., Kashuro V.A., Lapina N.V. et al. The expression and polymorphism influence of genes encoding the GABA-receptors on severity of the ethanol depressing actions in rats // Toksikologicheskii vestnik. – 20№ 6. – P. 22-(in Russian).
12. Castellano C., Pavone F. Effects of ethanol on passive avoidance behavior in the mouse: involvement of GABAergic mechanisms // Pharmacology, biochemistry and behavior. – 19№ 29. – P. 321-3

A.V. Shvetsov¹, A.I. Vaido², N.A. Dyuzhikova², A.V. Belskaya¹, M.V. Mikhailova¹, E.B. Skomorokhova^{1,2}, E.G. Batotsyrenova¹.

INFLUENCE OF SODIUM THIOPENTAL ON CONSERVATION OF CONDITIONAL REFLEX OF PASSIVE AVOIDANCE IN RATS WITH DIFFERENT NERVOUS SYSTEM EXCITABILITY

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

²I.P.Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 190034, Saint-Petersburg, Russian Federation

A study of the dynamics of preservation of the conditioned reflex of passive avoidance (passive avoidance response) in rats of two lines with different level of excitability of the nervous system was performed: with a high and low thresholds of excitability as normal and after exposure to sodium thiopental semi-lethal dose. It was shown that a long preservation of the memorable trace under standard conditions and a higher sensitivity to the sodium thiopental action manifest in rats with a high excitability threshold in comparison with low-excitability line of rats.

Keywords: sodium thiopental, conditioned reflex of passive avoidance, excitability.

Переработанный материал поступил в редакцию 12.01.2018 г.

УДК 614.777 : 615.9

ЭКОЛОГО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ ВОДОЕМОВ ПОЛИВИНИЛНИТРАТОМ

А.А. Масленников,
С.А. Демидова, А.В. Рябова

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 воды, содержащей поливинилнитрат, по органолептическому, общесанитарному и токсикологическому признакам вредности. Установлено, что соединение не изменяло органолептических свойств воды, но оказывало негативное влияние на жизнеспособность сапрофитной микрофлоры, процессы нитрификации, а также биохимическое потребление кислорода. Кроме того, в опытах на лабораторных животных вещество проявляло острую, подострую и хроническую токсичность. По указанным признакам вредности определены пороговые уровни воздействия. Полученные данные учтены при обосновании ПДК поливинилнитрата в воде водоёмов.

Ключевые слова: вода, поливинилнитрат, санитарный режим водоёмов, общетоксическое действие, пороговый уровень.

Введение. В последний период времени появления новых видов оружия не только не снижало значения порохов, но даже, наоборот, расширило область их применения. Наряду с оборонной они используются в горнодобывающей промышленности, строительстве и охотничьем оружии. При этом внедряются новые технологии их производства [1, 2].

Кроме того, весьма актуальной остается проблема утилизации огромных количеств пороховых композиций с истекшими сроками хранения. Вторичное их использование имеет важное народнохозяйственное значение [3].

В комплексе вредных факторов производства порохов, воздействующих на состояние здоровья человека и среду его обитания, одним из ведущих является химический. Особенности технологии изготовления, а также физико-химических характеристик веществ, участвующих в технологическом цикле в качестве исходных компонентов, не исключают их поступление в производственную зону, окружающую среду, что обуславливает необходимость особого внимания к организации санитарного надзора при обеспечении безопасности функционирования данных производств для персонала, населения и окружающей среды [4].

Вышеизложенное, предопределило цель исследований – экспериментальную оценку опасности содержания компонента порохов – поливинилнитрата в воде водоёмов.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта настоящих исследований использован стандартный образец поливинилнитрата (азотнокислый эфир поливинилового спирта, ПВН, $[C_2H_3O_3N]_n$). Термопластичный полимер с содержанием азота 15,0 – 15,45 %, характеристической вязкостью 1,5 – 2,5 дм³/кг, плотностью 1,52 – 1,6 г/см³, температурой начала разложения 163,0 – 172,0° С; температурой вспышки 191,0 – 194,0° С. Нерастворим в одно- и многоатомных спиртах, воде, этиловом эфире и галоидалкилах. Регистрационный номер CAS 26355-31-7 [5]. Используется в качестве одного из исходных компонентов в производстве пороха.

Исследования влияния соединения на органолептические свойства и общесанитарный режим воды выполняли в соответствии с требованиями действующих методических указаний [6] и положениями соответствующих монографий и ГОСТ [6 – 11]. При этом анализ качества воды проводили по следующим показателям: прозрачность, цветность, запах и наличие пены (пенообразование) [6, 8 – 11].

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

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

Рябова Анастасия Викторовна (Ryabova Anastasia Viktorovna), младший научный сотрудник лаборатории экологической токсикологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, atikay@yandex.ru

Воздействие токсиканта на общесанитарные характеристики воды оценивали по состоянию основных процессов её самоочищения: биохимическое потребление кислорода – БПК₅ [6, 7 – 9]; развитие и отмирание сапрофитной микрофлоры [6, 7, 12]; динамика процессов нитрификации азотсодержащих органических веществ [8, 9]. Достоверными принимали отклонения показателей в опыте, выходящие за пределы отличий соответствующих контрольных значений: 15,0 % – угнетение; 20,0 % – стимуляция [6].

Исследования острой, субхронической и хронической токсичности соединения проводили на лабораторных животных, в соответствии с требованиями действующих методических указаний [6]. В качестве биомодели использованы 184 белые беспородные крысы (самцы) с исходной массой тела 200,0 – 250,0 г (по 8 особей в каждой группе). Опыты выполнены с учетом принципов гуманного обращения с экспериментальными грызунами [13]. Необходимые количества соединения, содержащегося в 2,5 % растворе водного крахмала, вводили перорально подопытным особям при помощи зонда из расчёта 1,0 мл на 100,0 г массы тела. Животные контрольных групп получали адекватные объёмы водного крахмала.

Обследование животных проводили с применением комплекса физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических, патоморфологических и иммунологических методов.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с применением кри-

терия t Стьюдента-Фишера [14], используя пакет Primer of Biostatistics 4.03.

Результаты и обсуждение. В процессе проведения исследований установлено, что вещество в концентрациях 20,0, 5,0 и 1,0 мг/л не изменяло прозрачность воды и не способствовало появлению запаха, цветности и пены. На этом основании сделан вывод о том, что поливинилнитрат не изменяет органолептических свойств воды.

Однако в ходе оценки общего санитарного режима данной экосистемы определено, что ПВН внесенный в «искусственный» водоём в концентрациях 16,0 и 8,0 мг/л ингибировал процесс биохимического потребления кислорода в течение всего эксперимента (табл. 1). В тоже время снижение содержания вещества в данной среде до 4,0 мг/л не вызывало замедления биохимических процессов.

Исходя из изложенного, следует, что пороговый и максимально не действующий уровни поливинилнитрата по данному критерию составили 8,0 и 4,0 мг/л соответственно.

Оценку жизнеспособности сапрофитной микрофлоры проводили при внесении вещества в водоёмы в концентрациях: 25,0 мг/л, 10,0 мг/л и 4,0 мг/л. Установлено, что токсикант в концентрациях 25,0 мг/л (на 0-е, 1-е и 2-е сутки) и 10,0 мг/л (на 0-е сутки) угнетал рост и развитие колоний от 16,75 % до 59,18 % (табл. 2). При продолжении опыта отмечен противоположный (стимуляция), но также достоверный эффект воздействия химагента на данные микроорганизмы только на максимальном уровне с 5-х по 14-е сутки от 20,68 % до 41,17 % (табл. 2).

Таблица 1

Воздействие поливинилнитрата на процессы БПК₅ в воде

Период проведения исследований, сутки	Показатели	Концентрации ПВН, мг/л			
		Контроль	16,0	8,0	4,0
1	БПК, мгО ₂ /л	3,75	1,77	2,75	3,27
	отличие от контроля, %	-	52,80*	26,67*	12,80
3	БПК, мгО ₂ /л	5,95	4,72	5,05	5,49
	отличие от контроля, %	-	20,67*	15,13*	7,73
5	БПК, мгО ₂ /л	6,96	5,85	6,22	6,41
	отличие от контроля, %	-	15,95*	10,63	7,90

Примечание: символом (*) отмечены достоверные отличия, выходящие за пределы соответствующих критериальных значений

**Численность сапрофитной микрофлоры воды, загрязненной поливинилнитратом
(количество колоний / 1 мл)**

Период посева, сутки	Концентрация ПВН в воде, мг/л			
	25,0	10,0	4,0	контроль
ч/з 1 час (0-е)	5556,0 (59,18*)	8000,0 (41,22*)	12556,0 (7,75)	13611,0
ч/з 3 часа (0-е)	7010,0 (34,49*)	8908,0 (16,75*)	9970,0 (6,82)	10700,0
1-е	1531,0 (32,47*)	2287,0 (0,88)	2217,0 (2,21)	2267,0
2-е	5110,0 (34,34*)	7070,0 (9,15)	7400,0 (4,91)	7782,0
5-е	8000,0 (41,17*)	5817,0 (2,65)	5260,0 (7,18)	5667,0
8-е	4900,0 (24,37*)	3767,0 (4,39)	3700,0 (6,09)	3940,0
10-е	3900,0 (25,81*)	3500,0 (12,90)	3300,0 (6,45)	3100,0
14-е	2498,0 (20,68*)	2300,0 (11,11)	2000,0 (3,38)	2070,0

Примечание: в скобках указаны отклонение величины от контроля (в %); символом (*) отмечены достоверные отличия, выходящие за пределы соответствующих критериальных значений

Снижение содержания ПВН в воде до 4,0 мг/л не приводило к подавлению или увеличению роста клеток бактерий.

На основании представленных данных концентрация поливинилнитрата 10,0 мг/л признана пороговой, а уровень вещества 4,0 мг/л – максимально недействующим по влиянию на сапрофитную микрофлору воды водоёмов.

Характеристику действия поливинилнитрата на нитрифицирующие процессы в воде проводили по комплексу основных показателей: азот аммонийный, азот нитритов, азот нитратов [6 – 9].

Соединение вносили в воду водоёмов в концентрациях: 25,0, 10,0 и 4,0 мг/л.

Тестирование проб воды из «искусственных» водоёмов выполнено в следующие сроки: в день загрязнения (0-е сутки) через 1 ч после внесения вещества в воду; на 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 23, 26, 27, 28, 29, 30 и 33-е сутки.

Установлено, что токсикант в двух максимальных уровнях в течение всего эксперимента оказывал негативное достоверное разнонаправленное воздействие на начальную (аммонификацию), промежуточную (окислительную – образование нитритов) и заключительную (реакции восстановления нитритов до нитратов) стадии процесса нитрификации в воде водоёмов (табл. 3).

Отмеченные изменения свидетельствуют о нарушении хода самоочищения водной экосистемы, т. е. разбалансировке соотношения между содержанием различных соединений азота, необходимых для нормального функцио-

нирования жизнедеятельности фауны и флоры в водоёмах.

Однако при снижении содержания химаген-та в воде до уровня 4,0 мг/л значимых изменений относительно контроля не отмечено (табл. 3).

Основываясь на полученных данных, концентрация поливинилнитрата – 10,0 мг/л признана пороговой по влиянию на процессы нитрификации данной экосистемы, а 4,0 мг/л – максимально недействующей.

В ходе установления порога острого общетоксического действия поливинилнитрата определено, что его пероральное поступление в максимально достижимой дозе – 450,0 мг/кг, а также 150,0 мг/кг не вызывало видимых клинических признаков отравления у крыс.

Однако оценка основных физиологических показателей, позволила установить достоверное снижение частоты дыхательных движений (ЧДД) у животных, получавших вещество в большем уровне. Кроме того, при характеристике гематологических показателей у особей данной группы отмечено значимое проявление лимфо- и лейкоцитоза (табл. 4). Исходя из этого, доза ПВН 450,0 мг/кг признана близкой к пороговой, а уровень соединения 150,0 мг/кг – максимально недействующим.

Учитывая полученные данные, в подостром эксперименте вещество испытывали в следующих дозах: 150,0, 50,0 и 16,6 мг/кг.

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что ксенобиотик в условиях 28 суточного поступления во всех уровнях

Таблица 3

Характеристика процессов нитрификации в воде, содержащей поливинилнитрат

Показатели и единицы измерения	Сроки наблюдения, сутки	Концентрация ПВН в воде, мг/л			
		25,0	10,0	4,0	контроль
Азот аммонийный (по NH ₄ ⁺), мг/л	0-е (ч/з 1 час после внесения ПВН в воду)	0,72 (33,33*)	0,64 (18,52)	0,59 (9,26)	0,54
	1-е	0,65 (32,65*)	0,63 (28,57*)	0,53 (8,16)	0,49
	23-и	0,56 (16,67)	0,61 (27,08*)	0,56 (16,67)	0,48
	27-е	0,58 (41,46*)	0,61 (48,78*)	0,45 (9,76)	0,41
	30-е	0,25 (117,78*)	0,19 (111,11*)	0,10 (11,11)	0,09
	33-и	0,14 (133,33*)	0,09 (50,00*)	0,07 (16,67)	0,06
Азот нитритов (по NO ₂ ⁻), мг/л	10-е	0,80 (25,93*)	0,65 (39,82*)	1,00 (7,41)	1,08
	14-е	1,15 (30,30*)	1,08 (34,55*)	1,55 (6,06)	1,65
	17-е	1,25 (46,81*)	1,15 (51,06*)	2,50 (6,38)	2,35
	21-е	1,65 (69,72*)	1,50 (72,48*)	4,99 (8,44)	5,45
	23-е	1,85 (80,73*)	1,30 (86,46*)	8,95 (6,77)	9,60
	27-е	2,85 (85,93*)	1,80 (91,11*)	20,85 (2,96)	20,25
	30-е	3,85 (49,01*)	4,05 (46,36*)	7,00 (7,28)	7,55
	33-и	7,14 (28,60*)	7,73 (22,70*)	10,29 (2,90)	10,00
Азот нитратов (по NO ₃ ⁻), мг/л	0-е (ч/з 1 час после внесения ПВН в воду)	0,75 (41,51*)	0,65 (22,64*)	0,55 (3,77)	0,53
	1-е	0,70 (52,17*)	0,63 (36,96*)	0,53 (15,22)	0,46
	3-и	1,00 (42,86*)	0,96 (37,14*)	0,77 (10,00)	0,70
	7-е	1,15 (23,66*)	1,15 (23,66*)	1,00 (7,53)	0,93
	10-е	0,86 (17,31*)	1,17 (12,50)	1,10 (5,77)	1,04
	14-е	1,00 (51,52*)	0,96 (45,45*)	0,75 (13,64)	0,66
	17-е	1,16 (31,36*)	1,26 (25,44*)	1,49 (11,83)	1,69
	21-е	0,96 (15,66*)	0,96 (15,66*)	0,74 (10,84)	0,83
	27-е	1,20 (21,21*)	1,06 (7,07)	0,96 (3,03)	0,99
	30-е	1,17 (23,53*)	1,33 (13,07)	1,34 (12,42)	1,53

Примечание: в скобках указаны отклонение величины от контроля (в %); символом (*) отмечены достоверные отличия, выходящие за пределы соответствующих критериальных значений

Достоверные изменения выявленные после однократного воздействия соединения

Показатели и единицы измерений	Уровень поступления вещества, мг/кг		
	450,0	150,0	контроль
Физиологические показатели			
ЧДД в минуту	59,00±1,96*	87,00±5,63	82,00±5,58
Гематологические показатели			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	10,90±0,59*	6,77±0,75	8,61±0,64
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	8,69±0,45*	4,39±0,60	6,18±0,59

Примечание: * – статистически значимые различия при $P \leq 0,05$

оказывал на подопытных особей негативное воздействие, проявлявшееся как по широте, так и глубине эффекта (табл. 5).

В частности, у животных, получавших химагент в большей дозе, по окончании 14 суток эксперимента, зафиксировано снижение норкового рефлекса, а также отдельные изменения процессов метаболизма, отмечавшиеся в конце периода воздействия. Кроме того, в оба срока тестирования установлено негативное влияние соединения во всех уровнях на иммунный статус крыс.

Количество отклонений практически в равной степени зарегистрировано у особей опытных групп как на 14, так и на 28 сутки опыта, что свидетельствует об отсутствии у соединения способности проявлять кумулятивные свойства.

Учитывая, минимальный характер изменений у животных, получавших ксенобиотик в дозе 16,6 мг/кг, данный уровень признан в качестве пороговой дозы подострого эксперимента (ПДпэк).

При постановке хронического опыта общетоксические свойства соединения оценивали в дозах 5,5, 1,8 и 0,6 мг/кг.

Обследование животных позволило установить достоверные сдвиги ряда показателей, отмечавшиеся на протяжении всего опыта. В частности, у самцов, подвергавшихся в течение 1 месяца воздействию соединения на уровнях 1,8 и 0,6 мг/кг, обнаружено увеличение порога реакции на тепловое воздействие, а по окончании 2 месяцев эксперимента у крыс, получавших химагент в большем уровне, установлено снижение массы тела и увеличение относительной массы головного мозга (табл. 6).

При оценке поведенческих реакций по истечении 3 месяцев исследований у особей первой опытной группы зарегистрировано, увеличение вертикальной активности.

Анализ белой и красной крови подопытных крыс выявил по завершении 2, 4 и 6 месяцев эксперимента ряд изменений, в частности: тромбоцитопению, увеличение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита.

Так же на протяжении опыта у животных, которым вводили вещество в двух больших уровнях зафиксировано изменение отдельных биохимических и иммунологических показателей (табл. 6).

Исходя из полученных результатов исследований, следует, что ксенобиотик во всех дозах оказывал токсическое воздействие на организм подопытных особей. При этом количество установленных нарушений указывало на наличие определенной дозо-эффективной зависимости (табл. 6).

Принимая во внимание минимальное количество сдвигов у крыс, получавших химагент на уровне 0,6 мг/кг, данная доза признана в качестве порога хронического общетоксического действия (Lim_{ch}^{integ}).

Обобщение и анализ представленных данных свидетельствует о том, что исследуемый компонент порохов, не изменяя органолептических характеристик, оказывает негативное влияние на общесанитарный режим водоёмов. Кроме того, соединение проявляет токсические свойства как при однократном, так и длительном пероральном поступлении в организм лабораторных животных.

Выявленные особенности поведения поливинилнитрата учтены при обосновании его ПДК в воде водоемов.

Таблица 5

Оценка достоверных сдвигов, установленных в ходе субхронического эксперимента

Показатели и единицы измерений	Сроки обследования и дозы вещества, мг/кг							
	14 сутки				28 сутки			
	150,0	50,0	16,6	контроль	150,0	50,0	16,6	контроль
Поведенческие реакции в условиях открытого поля								
Норковый рефлекс, усл. ед.	2,00±0,63*	3,75±1,45	3,75±1,32	6,38±1,30	6,38±1,05	5,14±1,42	3,75±0,94	4,14±1,47
Биохимические характеристики								
Аланинаминотрансфераза, Е/л	102,2±8,2	96,9±8,7	89,9±7,7	108,1±6,7	99,0±12,0*	148,3±15,0	136,5±10,7	148,1±12,0
Билирубин мкмоль/л	8,40±0,71	7,43±1,10	9,84±0,61	8,45±0,64	8,18±0,16*	8,62±0,15	8,41±0,33	9,25±0,40
Иммунологический статус								
Интенсивность индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	275,8±27,4	247,1±6,6*	276,7±17,1	304,8±16,1	256,2±29,9	231,6±19,3	294,0±31,3	291,1±39,2
Розеткообразование Т-лимфоцитов, %	50,67±2,16**	50,67±1,5**	47,67±2,42	43,83±0,98 (39,03±48,63)	61,75±2,73	61,00±0,93	58,38±2,17	63,00±1,49
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, усл. ед.	11,01±1,11	12,83±0,87	8,96±0,93*	12,88±0,77	6,56±0,77	7,94±1,44	6,86±0,75	8,04±0,44
Концентрация лизоцима в сыворотке крови, мкг/мл	6,56±0,77	7,94±1,44	6,86±0,75	8,51±1,13	4,59±1,28*	5,39±0,79**	6,86±0,18**	2,19±0,69 (0,00±5,23)
Количество достоверных изменений при P≤0,05	2	2	1	-	3	1	1	-
Количество изменений, выходящих за пределы (M±2) контроля	1	1	0	-	0	1	1	-

Примечание: * – статистически значимые различия при P ≤ 0,05; ** – достоверные отклонения, выходящие за пределы диапазона физиологических колебаний (M±2σ) контрольной группы животных

Достоверные изменения, обнаруженные в процессе хронического эксперимента

Показатели и единицы измерений	Срок выявления изменений	Дозы вещества, мг/кг			
		5,5	1,8	0,6	контроль
Физиологические тесты					
Масса тела, г	2 месяц	343,8±9,6*	358,1±9,2	356,2±6,3	372,5±6,4
Порог реакции на тепловое воздействие, °С	1 месяц	48,49±1,04	49,20±0,24*	49,15±0,32*	48,39±0,15
Поведенческие реакции					
Вертикальная активность, усл. ед.	3 месяц	9,00±1,02*	7,38±1,51	7,50±1,04	5,00±1,12
Гематологические данные					
Эритроциты, ·10 ¹² /л	2 месяц	7,13±0,12	7,53±0,17*	7,51±0,11*	6,94±0,14
	4 месяц	6,96±0,17	7,35±0,15*	7,10±0,17	6,77±0,20
Гемоглобин, г/л	2 месяц	147,2±1,7	151,0±1,9*	148,9±1,8*	142,2±2,3
	4 месяц	143,8±2,3	151,3±1,7*	150,8±1,9*	138,8±2,9
Гематокрит, %	2 месяц	42,84±0,39*	43,56±0,78*	42,83±0,72	40,28±1,08
	4 месяц	42,25±0,76*	44,76±0,68*	43,18±0,56*	39,36±1,07
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	6 месяц	480,5±45,4*	558,8±29,4	596,1±37,3	667,5±59,5
Биохимические характеристики					
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	2 месяц	37,77±0,83	40,24±0,76*	38,31±1,12	37,41±0,83
Глюкоза, ммоль/л	4 месяц	4,330±0,114*	4,735±0,083	4,877±0,152	4,756±0,094
Альбумин, г/л	2 месяц	36,51±0,36*	37,79±0,45	36,85±0,63	37,83±0,27
Относительная масса внутренних органов крыс					
Головной мозг, г/кг	2 месяц	5,69±0,10*	5,28±0,11	5,48±0,12	5,23±0,09
Иммунологический статус					
Интенсивность спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	6 месяц	91,10±3,87*	103,75±4,07	107,59±4,92	104,81±5,00
Интенсивность индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	6 месяц	588,7±38,1*	700,8±36,9*	905,4±42,6	952,9±66,0
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, усл. ед.	2 месяц	4,28±0,23*	3,61±0,20	3,91±0,17	3,60±0,12
	6 месяц	7,54±0,35	8,80±0,33*	8,46±0,30	7,78±0,27
Количество достоверных изменений при P≤0,05		11	10	5	-

Примечание: * – статистически значимые различия при P ≤ 0,05

Выводы:

Поливинилнитрат в концентрациях 20,0, 5,0 и 1,0 мг/л не изменяет органолептических свойств воды (прозрачность, цветность, наличие пены и запаха).

Токсикант оказывает негативное влияние на биохимическое потребление кислорода, процессы нитрификации и жизнеспособность сапрофитной микрофлоры воды водоёмов. Пороговая концентрация вещества по общесанитарному признаку вредности составляет 8,0 мг/л.

Порог однократного общетоксического действия ксенобиотика установлен на уровне 450,0 мг/кг.

При субхроническом пероральном воздействии химагент не проявляет способности к кумуляции. Величина ПД_{ПЭК} составляет 16,6 мг/кг.

В условиях хронического эксперимента соединение оказывает явное общетоксическое действие на организм лабораторных животных, реализованное в многочисленных изменениях комплекса показателей. Величина Lim_{ch}^{integ} соответствует значению 0,6 мг/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современное производство пороха. Available at: <http://www.industry.ru/news/66/>. (accessed 1 June 2011).
2. Россия улучшит пороховое производство. Available at: <http://sdelanounas.ru/blogs/149> (accessed 11 March 2012).
3. Смирнов Л.А., Силин В.С. Конверсия. Конверсия заводов по производству порохов и смесевых твердых топлив: в 4 т. М.: МГАХМ; 1994.
4. Фиошина М.А., Русин Д.Л. Основы химии и технологии порохов и твердых ракетных топлив: Учеб. пособие. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева; 2001.
5. Энциклопедия полимеров: в 3 т. Ред. кол.: В.А. Каргин [и др]. Т. М.: Сов. Энциклопедия; 1972.
6. МУ 2.1.5.720 – Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ; 1999.
7. Елинов Н.П., Заикина Н.А., Соколова И.П. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии. Учебное пособие. М.: Медицина; 1988.
8. Лурье Ю.Ю. Унифицированные методы анализа вод. М.: Химия; 1971.
9. Лурье Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод. М.: Химия; 1984.
10. ГОСТ 3351-Вода питьевая. Методы определения вкуса, запаха, цветности и мутности. М.: Стандартиформ; 1984.
11. ГОСТ 31868-20 Межгосударственный стандарт. Вода. Методы определения цветности. М.: Стандартиформ; 2014.
12. Муравьев А.Г. Руководство по определению показателей качества воды полевыми методами. 3-е изд., СПб.: Крисмас +; 2004.
13. Приказ Минздрава России № 267 от 19 июня 2003 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (зарегистрировано в Минюсте РФ 25 июня 2003 г., регистрационный № 4809).
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990.

REFERENCES:

1. Modern production of low explosives. Available at: <http://www.industry.ru/news/66/> (accessed 1 June 2011) (in Russian).
2. Russia will improve production of low explosives. Available at: <http://sdelanounas.ru/blogs/14952> (accessed 11 March 2012) (in Russian).
3. Smirnov L.A., Silin V.S. Conversion. Conversion of facilities producing low-explosives and mixtures of solid fuels. In 4 volumes. Moscow: MGAHM; 1994 (in Russian).
4. Fiošina M.A., Rusin D.L. Fundamentals of chemistry and technology of low explosives and solid rocket propellants. Study guide. Moscow: RKhtU im. D.I. Mendeleeva; 2001.
5. Encyclopedia of polymers: 3 volumes. Ed. Board: V.A. Kargin et al. V. M.: Sov. Encyclopedia; 19 (in Russian).
6. Methodology guidelines 2.1.5.720 – Substantiation of hygienic norms of chemical substances contained in water of water bodies aimed for household, drinking, cultural and social needs. Moscow: Federal Center of State Sanitary and Epidemiological Control at Health Ministry; 1999 (in Russian).
7. Elinov N.P., Zaikina N.A., Sokolova I.P. Guide for laboratory practicals on microbiology. Study guide. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian).
8. Lur'e Yu.Yu. Unified methods of water analysis. Moscow: Khimiya; 1971 (in Russian).
9. Lur'e Yu.Yu. Analytical chemistry of industrial sewage water. Moscow: Khimiya; 1984 (in Russian).
10. State Standard 3351-Drinking water. Methods to determine taste, smell, color and suspended load. Moscow: Standartinform Publ., 1984 (in Russian).
11. State Standard 31868-20 Interstate standard. Water. Methods to determine color of water. Moscow: Standartinform Publ., 2014.
12. Murav'ev A.G. Guidelines to determine parameters of water quality using field methods. 3rd ed. Saint-Petersburg: Krimas +; 2004 (in Russian).
13. Order of Ministry of Health of Russia № 267 dated by 19 June 2003 Regulations to conduct works using experimental animals (registered in the RF Justice Ministry on June 25, 2003, reg. number 4809) (in Russian).
14. Lakin G.F. Biometry. Moscow: Vysshaya shkola; 1990 (in Russian).

A.A. Maslennikov, S.A. Demidova, A.V. Ryabova

ECOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF HAZARD, POSED BY WATER CONTAMINATION OF WATER BODIES WITH POLYVINYL NITRATE

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

Water containing polyvinyl nitrate was experimentally assessed on the basis of organoleptic, general sanitary and toxicological indicators of harmfulness. It was established that that the compound did not change water organoleptic properties but produced a negative impact on viability of saprophytic microflora, nitrification processes and biochemical oxygen demand. Besides, in tests on animals, the substance caused acute, sub-acute and chronic toxicity. Based on those signs of harmfulness, threshold levels of exposure were established. Data obtained were taken into account for substantiation of MAC (Maximum allowable concentration) of polyvinyl nitrate in water bodies.

Keywords: water, poly vinyl nitrate, sanitary mode, in water bodies, general toxic action, threshold level.

Материал поступил в редакцию 9.10.2017 г.

УДК 54.06 : 543.068

ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,4-Д В ОТДЕЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ (МОЛОКО, ЯИЦА, ПЕЧЕНЬ, ПОЧКИ) ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

*В.Н. Ракитский,
Н.Е. Федорова, В.В. Баюшева,
О.Е. Егорченкова,
Л.Г. Бондарева*

ФБУН «Федеральный научный
центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора. 1410014,
г. Мытищи, Московская область,
Российская Федерация

Разработана современная методика определения 2,4-Д, отнесенной к глобальным загрязнителям среды обитания, включающая использование новой, для продуктов животного происхождения, технологии подготовки образцов – дисперсионной твердофазно-жидкостной экстракции (QuEChERS). Процедура пробоподготовки включает этапы: предварительное замораживание анализируемого образца, экстракцию ацетонитрилом, содержащим 1% уксусной кислоты, в присутствии $MgSO_4$ и $NaCl$, очистку дисперсионной твердофазной экстракцией с применением смеси сорбентов на основе первично-вторичного амина, октадецилсилана и графитизированной сажи, вымораживание раствора – на последней стадии. С помощью предлагаемой методики появилась возможность выделения с высокой эффективностью искомого компонента из матрицы со значительным содержанием животного жира в выбранный органический растворитель, что позволило существенно расширить арсенал используемого аналитического оборудования для детектирования остаточных количеств 2,4-Д в продуктах питания сельскохозяйственного производства, на примере молока, яиц и субпродуктов (печень, почки): тандемная жидкостная масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС/МС), газожидкостная хроматография с масс-селективным и электронозахватным детекторами (ГЖХ-МСД, ГЖХ-ЭЗД). Нижний предел количественного определения содержаний 2,4-Д: 0,005 мг/кг для молока и яиц, 0,05 мг/кг для печени и почек. Полнота извлечения – 85-94 %, СКО повторяемости – 3,4-11,4 %.

Ключевые слова: пробоподготовка, жидкостная и газожидкостная хроматография, 2,4-Д, продукты сельскохозяйственного производства.

Введение. Одним из важных элементов современных технологий возделывания сельскохозяйственных культур является защита растений от вредителей, болезней и сорняков, так как природно-климатические условия Российской Федерации благоприятны для распространения и развития более 65 видов наиболее опасных вредителей, 100 видов болезней культурных растений и 300 видов сорных растений. Потенциальные потери урожая только от 40 наиболее вредоносных сорняков могут составлять около 30% и более [1-3].

Количественное определение остаточных количеств пестицидов, в том числе гербицидов, в среде обитания человека является достаточно

сложной задачей в аналитической химии. Для решения этой задачи, в целях получения оптимальных результатов, происходит постоянное развитие и усовершенствование методов и методик, которые позволяют минимизировать стадии подготовки образцов к анализу и, тем самым, увеличивают правильность, чувствительность и селективность определения того или иного вещества.

В настоящее время на территории РФ разрешено к применению более пятидесяти препаратов на основе 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (2,4-Д), рекомендованных на посевах пшеницы озимой и яровой, ячменя и кукурузы [4].

2,4-Д – селективный, системный гербицид, эффективно подавляющий рост и развитие боль-

Ракитский Валерий Николаевич (Rakitskii Valerii Nicolaevich), академик РАН, профессор, И.о. директора ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pestisidi@yandex.ru

Федорова Наталья Евгеньевна (Fedorova Natalya Evgenievna), доктор биологических наук, заведующая отделом аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, analyt1@yandex.ru

Баюшева Виктория Васильевна (Bayusheva Victoria Vasilievna), младший научный сотрудник отдела аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», analytic@yandex.ru

Егорченкова Ольга Евгеньевна (Egorchenkova Olga Evgenievna), научный сотрудник отдела аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, analyt1@yandex.ru

Бондарева Лидия Георгиевна (Bondareva Lydia Georgievna), старший научный сотрудник отдела аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, analyt1@yandex.ru

шинства двудольных широколистных сорных растений. У чувствительных к препарату растений происходит угнетение процессов фотосинтеза, стимуляция или угнетение дыхания, нарушение метаболизма азотсодержащих соединений, разобщение процессов окисления и фосфорилирования, снижение синтеза макроэргических фосфорных соединений и другие нарушения. Устойчивые растения обладают большей способностью к детоксикации гербицида регуляторными системами, обеспечивающими стабильность обменных реакций [4].

Анализ полярных органических веществ, таких как 2,4-Д, проводится методом жидкостной и газо-жидкостной хроматографии. Однако успешно использовать эти методики для анализа полярных гербицидов в пищевых продуктах, содержащих жировые ткани, достаточно проблематично [5-7].

В процедуре подготовки продуктов питания животного происхождения к определению в них остаточных количеств пестицидов, в том числе и 2,4-Д, используются два пути: 1) жидко-жидкостная экстракция, которая практически всегда требует последующие переэкстракции и дополнительную очистку на колонке с подходящим сорбентом, 2) твердофазно-жидкостная экстракция, которая с высокой эффективностью выделяет искомым компонент из матрицы в выбранный органический растворитель. Ранее вариант дисперсионной твердофазно-жидкостной экстракции использовался главным образом для растительных образцов [8]. Этот подход был успешно использован нами в определении 2,4-Д в молоке, яйцах, некоторых видах субпродуктов сельскохозяйственных животных.

Исходя из выше сказанного, целью настоящих исследований являлась разработка методики определения остаточных количеств 2,4-Д с использованием подготовки продуктов животного происхождения: молоко, яйца, некоторые субпродукты – дисперсионной твердофазно-жидкостной экстракцией (технология QuEChERS [8]), с последующей идентификацией методами ВЭЖХ-МС/МС, ГЖХ-МСД и ГЖХ-ЭЗД.

Материалы и методы исследования.

Объекты исследования

В качестве объектов исследования использовали случайно выбранные образцы яиц, молока и некоторых видов субпродуктов животных фермерских хозяйств, приобретенных на потребительском рынке.

Реактивы и материалы

Использованы аналитический стандартный образец 2,4-Д (ГСО 7648-99), производства НПК «Блок-1» (Россия), вода, уксусная кислота, ацетонитрил, н-гексан, диэтиловый эфир, н-пропанол квалификации для ВЭЖХ фирмы Panreac (Ис-

пания). При пробоподготовке применяли оригинальную смесь солей для экстракции (Agilent Bond Elut., кат. № 5982-5550), смесь сорбентов для дисперсионной твердофазной экстракции в полипропиленовой пробирке на 2 мл (кат. № 5982-5421). Получение N-нитрозо-N-метилмочевины и раствора диазометана выполнено по типичной методике.

Для приготовления модельных проб с внесением вещества использован раствор 2,4-Д в ацетоне, концентрация 0,1 мкг/мл, объем аликвоты 0,05, 0,1, 0,2 и 0,5 мл.

Пробоподготовка образцов

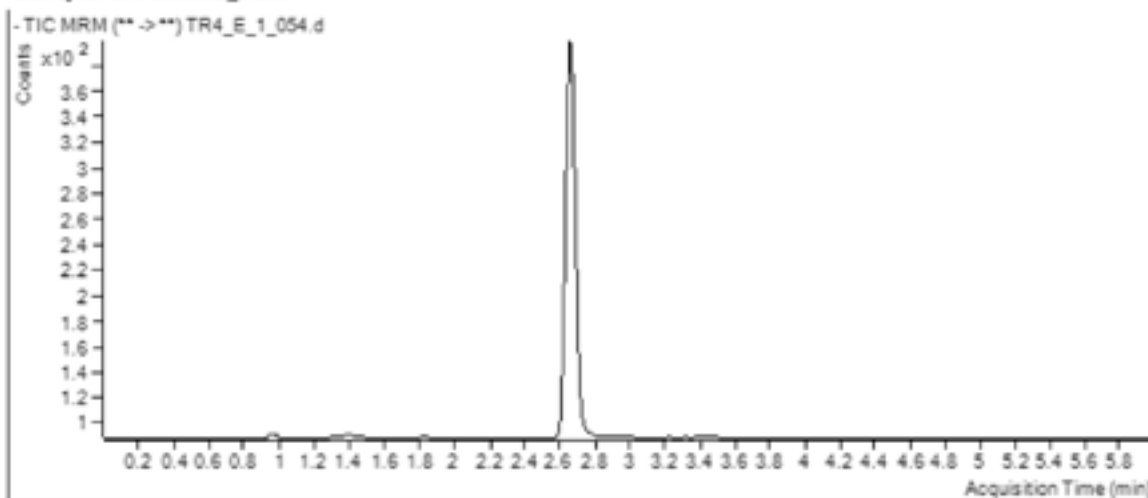
Образцы молока, взбитых яиц, измельченных проб субпродуктов (печень, почки) массой 10 г помещали в центрифужную полипропиленовую пробирку вместимостью 50 мл, замораживали, помещая на 1-2 часа в морозильную камеру при температуре -18°C. Экстрагировали 10 мл раствора уксусной кислоты (0,1 %) в ацетонитриле, в присутствии смеси солей для экстракции (4 г MgSO₄, 1 г NaCl), интенсивно встряхивая в течение 1 мин. Центрифугировали в течение 5 мин (3500 оборотов/мин), аликвоту надосадочной жидкости (1,5 -1,8 мл) очищали с применением дисперсионной твердофазной экстракции с помощью набора сорбентов, содержащего первичный-вторичный амин, октадецилсилан и графитизированную сажу, помещенных в пробирку на 2 мл. После интенсивного встряхивания и последующего центрифугирования пробирку со смесью помещали в морозильную камеру на 15-20 мин при температуре -12÷-18°C. После вымораживания из надосадочной жидкости отбирали аликвоту, для анализа методом ВЭЖХ или предварительной дериватизации 2,4-Д в летучее производное – соответствующий метиловый эфир, при ГЖХ-анализе.

Для дериватизации аликвоту полученного раствора (1 мл) упаривали досуха. К сухому остатку добавляли диазометан (3 мл), оставляли на 30 мин, для освобождения от избытка диазометана вносили в колбу 0,1 г силикагеля, отдували растворитель (предварительно для предотвращения потерь аналита вносили 0,1 мл н-пропанола), остаток растворяли в 1 мл или 10 мл гексана при анализе молока, яиц или субпродуктов, соответственно.

Условия хроматографирования

Количественную идентификацию вещества методом ВЭЖХ выполняли с использованием жидкостного хроматографа «Agilent 1290 Infinity LC» с масс-селективным детектором «Agilent Triple Quad 6460», источник ионизации – электростатическое распыление. Разделение выполняли на колонке ZORBAX Eclipse Plus RRHD C18 (50 мм * 2,1 мм * 1,8 мкм), термостатируемой при 30°C. Использована градиентная бинарная подвиж-

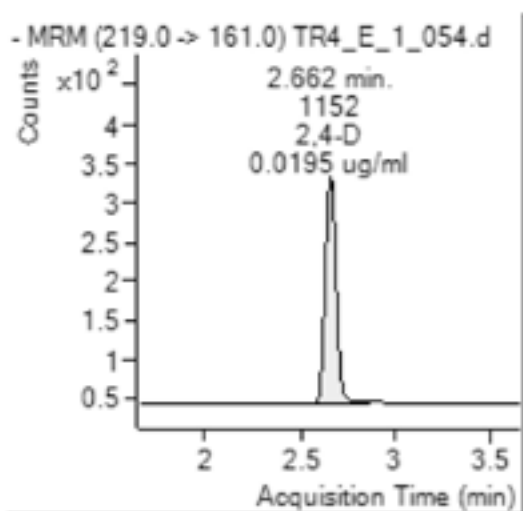
Sample Chromatogram



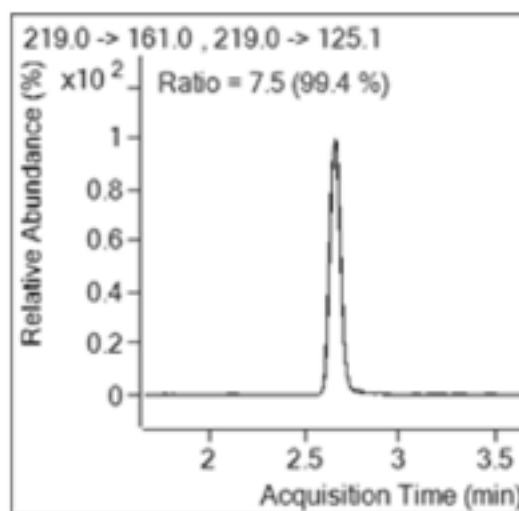
Quantitation Results

Compound	RT	Response	Conc	Accuracy
2,4-D	2.662	1152	0.0195	

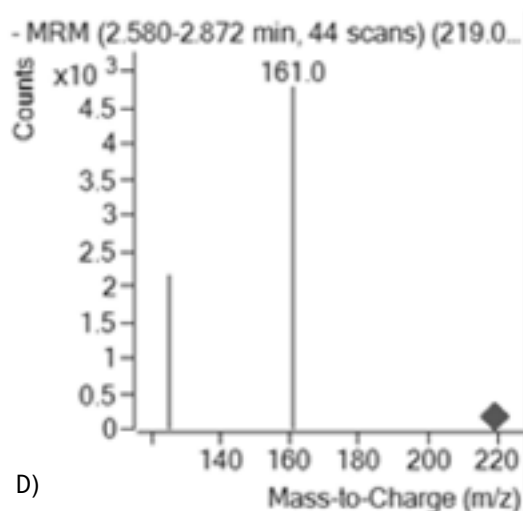
A)



B)



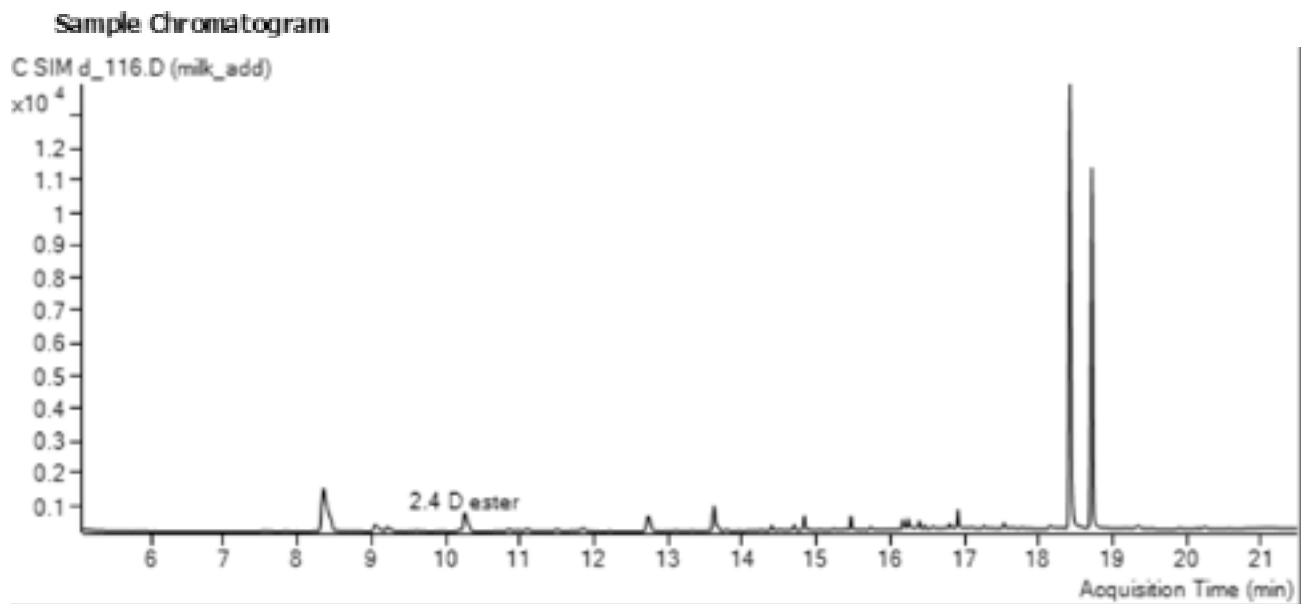
C)



D)

Рис. 1: Хроматограмма и масс-спектр образца яиц с внесением 0,02 мг/кг 2,4-Д, соответствует градуировочному раствору с концентрацией 0,02 мкг/мл:
 А) Хроматограмма образца яйца;
 В) Количественный переход 219,0 →161,0*;
 С) Переход подтверждения 219,0 →125,1;
 Д) Масс-спектр 2,4-Д.

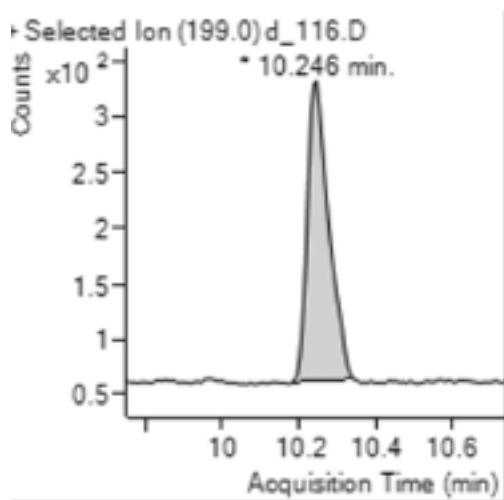
Жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity LC» с масс-селективным детектором «Agilent Triple Quad 6460» (фирмы «Agilent Technologies», США), колонка стальная (50 мм x 2,1 мм), содержащая Eclipse XDB C18, зернение 1,8 мкм; подвижная фаза: компонент А - 0,04% (объем) раствор уксусной кислоты в воде; компонент Б - ацетонитрил, градиентное элюирование, скорость потока элюента - 0,3 мл/мин. Хроматографируемый объем 2 мкл.



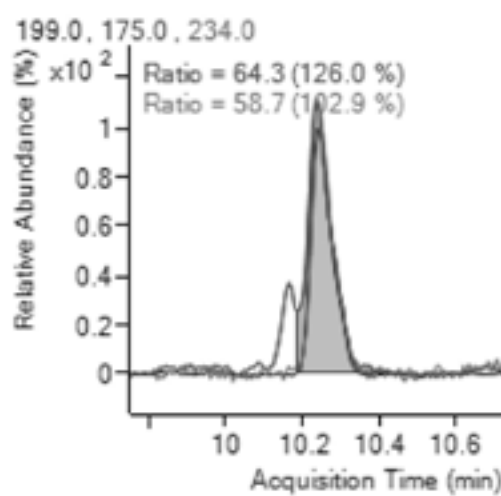
Quantitation Results

Compound	RT	Response	Conc	Accuracy
2,4 D ester	10,246	1054	0,0050	

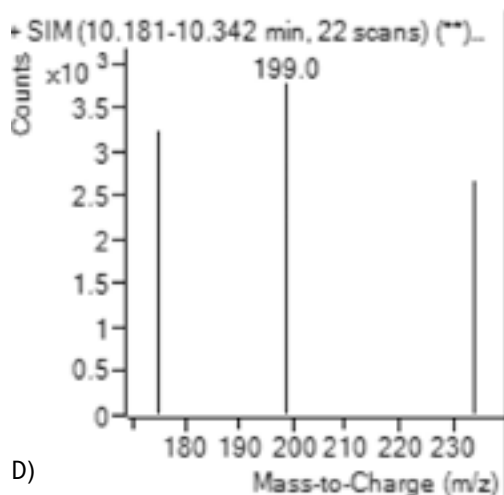
A)



B)



C)



D)

Рис.2. Хроматограмма и масс-спектр образца молока с внесением 0,005 мг/кг 2,4-Д, соответствует градуировочному раствору с концентрацией 0,005 мкг/мл:
 А) Хроматограмма образца молока;
 В) Количественный ион 2,4-Д-эфира;
 С) Подтверждающие ионы 2,4-Д-эфира;
 D) Масс-спектр 2,4-Д-эфира.

Хроматограф газовый «Agilent Technologies-6890N» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С», колонка капиллярная HP-5MS, длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм, толщина пленки сорбента 0,25 мкм; объем вводимой пробы 1 мкл

ная фаза, состоящая из 0,04% уксусной кислоты в воде (компонент А) и ацетонитрила (компонент Б): 100% компонента А (старт), 60% компонента А (1 мин), 40% компонента А (2 мин), 100% компонента Б (3-4 мин), 100% компонента А (6 мин, финиш). Скорость потока элюента – 0,3 мл/мин, объем вводимой пробы 2 мкл. МС/МС-детектор был оптимизирован в режиме отрицательной ионизации и мультиреакционного мониторинга (МРМ) для обеспечения максимальной специфичности и чувствительности разрешения и детектирования фрагментных масс молекулы 2,4-Д: материнский ион (масса/заряд): 219, дочерние ионы 161 (количественный), 125,1.

Количественную идентификацию метилового эфира 2,4-Д методом ГЖХ выполняли с применением газового хроматографа Agilent Technologies 6890N (США) снабженного электрозахватным (ЭЗД) и масс-селективным детектором (МСД) серии 5975. Использованы капиллярные колонки: DB-1701 (30 м*0,32 мм*0,25 мкм), температура детектора (ДЭЗ): 300°C, испарителя – 260°C. Температура термостата колонки программированная – начальная температура 110°C (2 мин), нагрев по 10 градусов в минуту до 180°C (5 мин), нагрев по 20 градусов в минуту до 240°C (10 мин); а также HP-5MSUI (30 м*0,25 мм*0,25 мкм). Температура детектора (МСД) – 150°C, источника – 230°C, переходной камеры – 280°C, испарителя: 250°C. Температура термостата колонки программированная – начальная температура – 120°C (2 мин), нагрев по 8 градусов в минуту до 180°C (3 мин), нагрев по 20 градусов в минуту до 260°C (5 мин). Хроматографируемый объем 1 мм³.

Для МСД-идентификации был использован режим регистрации индивидуальных ионов (SIM), ионы (отношение: масса/заряд): 199 (количественный), 175, 234.

Результаты и обсуждение. Сочетание применения различных методов детектирования позволяет доказать, что обнаруженная реакция (сигнал детектора) обусловлена именно аналитом, и, при необходимости, оптимизировать условия хроматографирования в направлении получения надежных результатов. Так, известно, что положительные находки в анализе с применением электрозахватного детектора могут быть связаны с присутствием посторонних ингредиентов матричной основы образцов, растворителей, материалов, используемых в исследовании. В этой связи в разработанную методику измерений для обеспечения достоверности результатов по разделу ГЖХ включен масс-селективный детектор (метод подтверждения).

Зависимость интенсивности сигнала от содержания вещества в растворе линейна в диапазоне концентраций 0,005 – 0,1 мкг/мл (коэффициент

корреляции более 0,999), что соответствует диапазону определяемых содержаний в молоке и яйцах 0,005 – 0,1 мг/кг, субпродуктах – 0,05 – 1 мг/кг. Среднее квадратичное отклонение повтрянности варьирует от 3,4 до 11,4 %, полнота извлечения – 85-94 %.

Включение в процедуру пробоподготовки, предусмотренную QuEChERS [8], 2-х этапного вымораживания образца, позволило освободиться от мешающего влияния коэкстрактивных веществ, использование в качестве экстрагента ацетонитрила, содержащего 1% уксусной кислоты, минимизировало потери 2,4-Д кислоты вследствие сорбции на трехкомпонентной смеси сорбентов для дисперсионной твердофазной экстракции.

Показатели качества методики (в виде характеристики погрешности и ее составляющих) оценены на основе статистической обработки экспериментальных данных, полученных по результатам исследования модельных проб продуктов с внесением 2,4-Д на 4-х уровнях: 0,005, 0,01, 0,02 и 0,05 мг/кг для молока и яиц, и 0,05, 0,1, 0,2 и 0,5 мг/кг.

Установленный нижний предел определения – 0,005 мг/кг (молоко, яйца), 0,05 мг/кг (печень, почки млекопитающих), в 2 и более раз ниже величин МДУ: 0,01 мг/кг (молоко, яйца), 5,0 мг/кг (субпродукты млекопитающих), 0,05 мг/кг (субпродукты птицы) в соответствии с ГН 1.2.3111-13 [9]. Существующий официальный метод «Методические указания по определению 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) в воде, почве, фураже, продуктах питания растительного и животного происхождения хроматографическими методами» (утв. 20.12.1976, № 1541-76 [10]), основанный на ГЖХ-ДЭЗ и хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ), имеет нижний предел определения в молоке 0,04 мг/л (ГЖХ), 0,1 мг/л (ТСХ), мясе – 0,08 мг/кг (ГЖХ), 0,15 мг/кг (ТСХ), и не включает анализ субпродуктов, что свидетельствует о важности выполненного исследования.

С применением разработанной методики были исследованы 10 случайных образцов яиц, молока, печени и почек крупного рогатого скота, приобретенных на потребительском рынке. Показано соответствие продукции по уровню 2,4-Д установленным гигиеническим нормативам согласно ГН 1.2.3111-13 [9].

Заключение. Таким образом, нами впервые в отечественной практике была использована технология QuEChERS, включающая дисперсионную твердофазно-жидкостную экстракцию, в подготовке образцов сельскохозяйственных продуктов животного происхождения, при определении действующего вещества целого ряда пестицидов, содержащих 2,4-Д, на примере яиц, молока, субпродуктов (печень, почки).

Для идентификации 2,4-Д предложен комплекс хроматографических методов с использованием нескольких способов детектирования: tandem-ная жидкостная масс-спектрометрия с тройным квадрупопом, газожидкостная хроматография с масс-селективным или электронно-захватным детекторами. Тем самым нам удалось расширить аналитические возможности определения 2,4-Д в сложных матрицах.

В настоящее время методика (МУК 4.1.3440-17 «Определение остаточных количеств 2,4-Д кислоты в молоке, яйцах и субпродуктах млекопитающих хроматографическими методами») имеет Свидетельство об аттестации методики (метода) измерений – № РОСС RU.0001.310430/0274.22.09.16 и внесена в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляев Е.Н. Стойкие органические загрязнители, содержащиеся в окружающей среде, их влияние на здоровье населения. Экологический вестник России. 2016; № 8: 10-15.
2. Куликova Н.А., Лебедева Г.Ф. Гербициды и экологические аспекты их применения: Учебное пособие. М.: ЛИБРОКОМ, 2010: 152 с.
3. Справочник пестицидов и агрохимикатов разрешенных к применению на территории Российской Федерации, 2016 Версия 1.2 (26.12.2016). М.: АГРО-РУС, 2016: 218 с.
4. Pesticide Chemistry. Crop protection,

- Public health, Environmental safety. Ed. by Ohkawa H., Miyagawa H., Lee P.W. Verlag, WILEY-VCH, 2007: 497 p.
5. Carabias-Martínez R, Rodríguez-Gonzalo E, Revilla-Ruiz P, Hernández-Méndez J. Pressurized liquid extraction in the analysis of food and biological samples. J Chromatogr A. 2005 Sep 30;1089(1-2):1-17.
6. Michel Rubens dos Reis Souza, Cybelle Oliveira Moreira, Tamires Gleice de Lima, Adriano Aquino, Haroldo Silveira Dórea. Validation of a matrix solid phase dispersion (MSPD) technique for determination of pesticides in lyophilized

- eggs of the chicken Gallus gallus domesticus. Microchemical Journal, 2013; V.110, 395-401.
7. Спиридонов Ю.Я., Ларина Г.Е., Шестаков В.Г. Методическое руководство по изучению гербицидов, применяемых в растениеводстве. – Голицыно: Россельхозакадемия-ВНИИФ, 2004: 240 с.
8. Anastassiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D., Schenck F.J. Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and "dispersive solid-phase extraction" for the determination of pesticide residues in

- produce. J. AOAC Int. 2003; 86: 412-419.
9. ГН 1.2.3111-Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): Гигиенические нормативы: – М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014: 131 с.
10. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде: Справочное издание/М-во сел. хоз-ва СССР. Гос. комис. по хим. средствам борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками; Под ред. М.А. Клиссенко. – М.: Колос; 1983: 176- 82.

REFERENCES:

1. Belyaev E.N. Persistent organic pollutants contained in the environment, their impact on public health. Ecological Herald of Russia. 2002; № 8: 10-15 (in Russian).
2. Kulikova N.A., Lebedeva G.F. Herbicides and environmental aspects of their use: Tutorial. M.: LIBROKOM, 2010: 152 (in Russian).
3. Version 1.2 (December 26, 2016). Directory of pesticides and agrochemicals allowed for use in the territory of the Russian Federation. M.: AGRORUS, 2016: 218 (in Russian).

4. Ed. by Ohkawa H., Miyagawa H., Lee P.W. Verlag. Pesticide Chemistry. Crop protection, Public health, Environmental safety., WILEY-VCH, 2007: 497.
5. Carabias-Martínez R, Rodríguez-Gonzalo E, Revilla-Ruiz P, Hernández-Méndez J. Pressurized liquid extraction in the analysis of food and biological samples. J Chromatogr A. 2005 Sep 30; 1089(1-2):1-17.
6. Michel Rubens dos Reis Souza, Cybelle Oliveira Moreira, Tamires Gleice de Lima, Adriano Aquino, Haroldo Silveira Dórea. Validation of a matrix solid

- phase dispersion (MSPD) technique for determination of pesticides in lyophilized eggs of the chicken Gallus gallus domesticus. Microchemical Journal, 2013; V.110: 395-401.
7. Spiridonov Yu.Ya., Larina G.E., Shestakov V.G. Methodical guidelines for the study of herbicides used in crop production.– Golitsyno: Rosselkhozakademiya-VNIIF, 2004: 2(in Russian).
8. Anastassiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D., Schenck F.J. Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and

- "dispersive solid-phase extraction" for the determination of pesticide residues in produce. J. AOAC Int. 2003; 86: 412-419.
9. GN 1.2.3111-Hygienic standards for pesticide content in environmental facilities (list): Hygienic standards: – M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2014: 131 p. (in Russian).
10. Methods for the determination of micro-quantities of pesticides in food, feed and the environment: Reference edition / Ed. M.A. Klissenko. – Moscow: Kolos, 1983: 176-(in Russian).

V.N. Rakitskii, N.E. Fedorova, V.V. Bayusheva, O.E. Egorchenkova, L.G. Bondareva

DETERMINATION OF 2,4-D IN SOME FOOD PRODUCTS (MILK, EGGS, LIVER, KIDNEYS) BY CHROMATOGRAPHY METHODS

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 1410014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

The modern technique for the determination of 2,4-D, that belongs to global environmental pollutants, including the use of the technology of sample preparation - dispersive solid-phase-liquid extraction (QuEChERS), new for products of animal origin, has been developed. The sample preparation procedure includes the steps of: preliminary freezing of the sample to be analyzed, extraction with acetonitrile containing 1% acetic acid in the presence of MgSO₄ and NaCl, purification by dispersive solid-phase extraction using a mixture of sorbents based on primary-secondary amine, octadecylsilane and graphitized carbon black, the freeze of the solution - at the last stage. Using the proposed technique allows to isolate the desired component from a matrix with a high content of animal fat into a selected organic solvent with high efficiency, that made it possible to expand significantly the arsenal of analytical equipment used to detect residual amounts of 2,4-D in food products of agricultural production, for example milk, eggs and offal (liver, kidney): tandem liquid mass-spectrometry (HPLC-MS/MS), gas-liquid chromatography with mass-selective and electron-capture detectors (GLC-MSD, GLC-ECD).

The lower limit of the quantitative determination is 2,4-D: 0,005 mg/kg for milk and eggs, 0.05 mg/kg for the liver and kidneys. Completeness of extraction is 85-94%, RMS of repeatability is 3,4-11,4%.

Keywords: sample preparation, liquid and gas-liquid chromatography, 2,4-D, products of agricultural production

Переработанный материал поступил в редакцию 17.01.2018 г.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.099.097

ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ПЧЕЛ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ

Е.К. Еськов, М.Д. Еськова,
А.С. Роженков

ФГБОУ ВО «Российский
государственный аграрный заочный
университет» Минсельхоза РФ,
143900, г. Балашиха Московской обл.,
Российская Федерация

Изучали изменения гистограммы средней кишки пчел под влиянием отравления солями свинца и кадмия, загрязняющими углеводный корм. В норме стенка средней кишки представлена слизистой и мышечной оболочками, разделенными тонким слоем базальной мембраны. Мышечная оболочка, образующая наружную стенку, представлена слоем поперечнополосатых мышечных симпластов, пересекающихся во взаимно перпендикулярных направлениях. Со стороны слизистой оболочки мышечный слой отграничен базальной мембраной, а его наружная сторона свободно сообщается с внутренними средами брюшного отдела. Специфические признаки отравления свинцом выражаются в развитии тотального и субтотального коагуляционного некроза слизистой оболочки средней кишки. Ее повреждения при отравлении кадмием характеризуются дистрофией, выражающейся в микровезикуляции цитоплазмы, что сопровождается десквамацией слизистой оболочки и разрушении железистых крипт.

Ключевые слова: медоносная пчела, средняя кишка, гистограммы, отравления солями свинца и кадмия.

Введение. В последние годы во всем мире наблюдается массовая гибель пчелиных семей. Это явление, не имеющее научного объяснения, получило название «коллапс пчел» [1–2]. К массовой гибели пчел, вероятно, имеет отношение возрастающее загрязнение природной среды тяжелыми металлами (ТМ). Они поступают в окружающую среду с выхлопами промышленных предприятий, теплоэлектростанций [3, 4] и автомобильного транспорта [5, 6].

ТМ аккумулируются вегетативными [8] и генеративными органами медоносных растений [7, 8], нектар и цветочная пыльца которых используются пчелами в качестве основных трофических субстратов. С их потреблением сопряжена аккумуляция ТМ в теле пчел, что может приводить к необратимым морфофизиологиче-

ским повреждениям. При содержании пчел на урбанизированных территориях наибольшую опасность представляют свинец и кадмий [7, 8]. Эти элементы аккумулируются преимущественно в брюшных отделах тела пчел. Летальная доза свинца находится на уровне 25, кадмия – 2 мг/кг сухой массы [9].

В задачу настоящего исследования входило выявление необратимых морфофизиологических повреждений у пчел, обуславливаемых потреблением углеводного корма, загрязненного растворимыми солями свинца и кадмия.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на рабочих особях медоносной пчелы *Apis mellifera* L. Их изымали из ульев и примерно по 500 особей содержали в энтомологических садках. Пчелы потребляли 60%-ные

Еськов Евгений Константинович (Eskov Eugeny Konstantinovich), доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники РФ, декан факультета охотоведения и биоэкологии ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный заочный университет», 143900, г. Балашиха Московской обл., ekeskov@yandex.ru

Еськова Майя Дмитриевна (Eskova Maiy Dmitrievna), доктор биологических наук, профессор, зав кафедрой биоэкологии ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный заочный университет», 143900, г. Балашиха Московской обл., mdekeskova@yandex.ru

Роженков Алексей Сергеевич (Rozenkov Aleksey Sergeevich), аспирант ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный заочный университет», 143900, г. Балашиха Московской обл., rozhenkov-as@yandex.ru

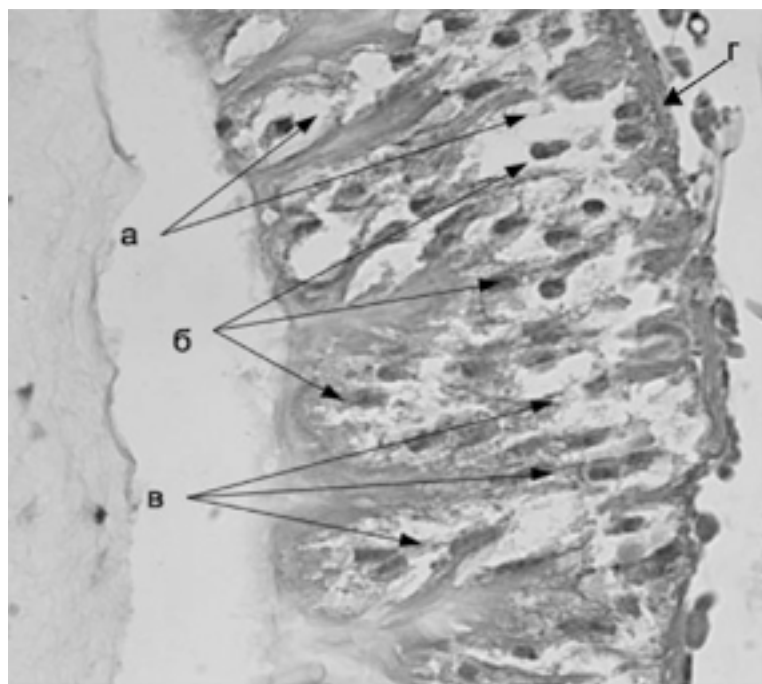


Рис. 1. Гистограмма фрагмента средней кишки пчелы, потреблявшей чистый раствор сахарозы: а – цитоплазма клеток с крупными вакуолями; б – ядра клеток округло-овальной формы; в – межклеточные контакты; г – мышечный слой (стенка кишки).

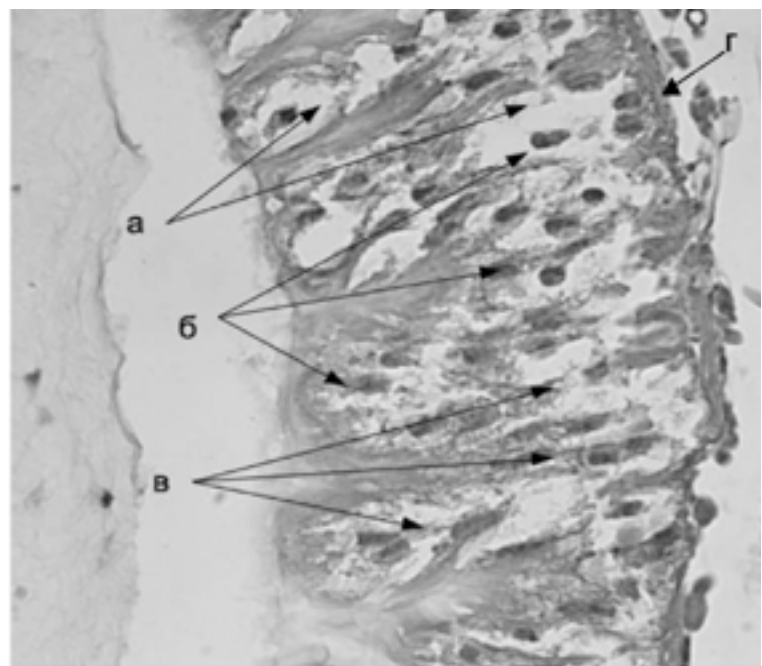


Рис. 2. Гистограмма средней кишки пчелы, отравленной свинцом (коагуляционный некроз): а – тени лизированных ядер; б – эозинофильные бесструктурные массы; в – разрушенные межклеточные связи, представленные в виде оптических пустот.

растворы сахарозы с примесями водорастворимых солей трехводного уксусно-кислого свинца ($Pb(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O$) или двухводного ацетата кадмия ($(CH_3COO)_2Cd \cdot 2H_2O$). Концентрация свинца в растворе составляла 50 мг/л, кадмия – 5

мг/л. Пчелы контрольной группы потребляли раствор сахарозы на дистиллированной воде.

Морфофизиологические повреждения, связанные с отравлением подопытных насекомых свинцом и кадмием, определяли по состоянию средней кишки, выполняющей у пчел функцию желудка. У пчел, потреблявших корм, загрязненный солями свинца или кадмия в течение 7–10 суток, а также чистые растворы сахарозы, вычленили среднюю кишку и фиксировали ее в 10%-ном нейтральном формалине, а затем промывали в дистиллированной воде и пропитывали парафином в автоматическом гистологическом процессоре Tissue-Tek-Vip 6. Срезы парафиновых блоков, изготавливаемых в модульной системе Tissue-Tek TEC 5, производили ручным роторным микротомом. Толщина срезов составляла около 4 мкм. Их окрашивали гематоксилин-эозином [10]. Для анализа микроструктуры средней кишки и ее изменений под влиянием отравления свинцом или кадмием использовали светоптический микроскоп.

Результаты и обсуждение. Средняя кишка пчелы имеет энтодермальное происхождение, вследствие чего не содержит кутикулярной выстилки. Увеличение поверхности просвета кишки достигается образованием кольцевых и продольных складок. Пища, находящаяся в средней кишке обволакивается тонкой пленкой – перитрофической оболочкой (мембраной). Она продуцируется эпителиальными клетками, локализуемыми вблизи кардиального канала. Перитрофическая оболочка, выполняя защитную функцию для эпителиальных клеток, обладает избирательной проницаемостью, регулируя поступление продуктов пищеварения к клеткам средней кишки, а через нее в гемолимфу [11].

Поскольку для пищеварения пчелы характерен голокриновый тип секреции, то высвобождение секрета сопровождается полным и быстрым разрушением клетки. К характерной особенности секреторной деятельности средней кишки относится сохранение клеточных ядер после разрушения цитоплазматических мембран, которые еще некоторое время определяются в перитрофической мембране. Возможно, это связано с ранней гибелью клетки и обусловлено физиологическим процессом. Отдельно лежащие ядра погибших клеток и их

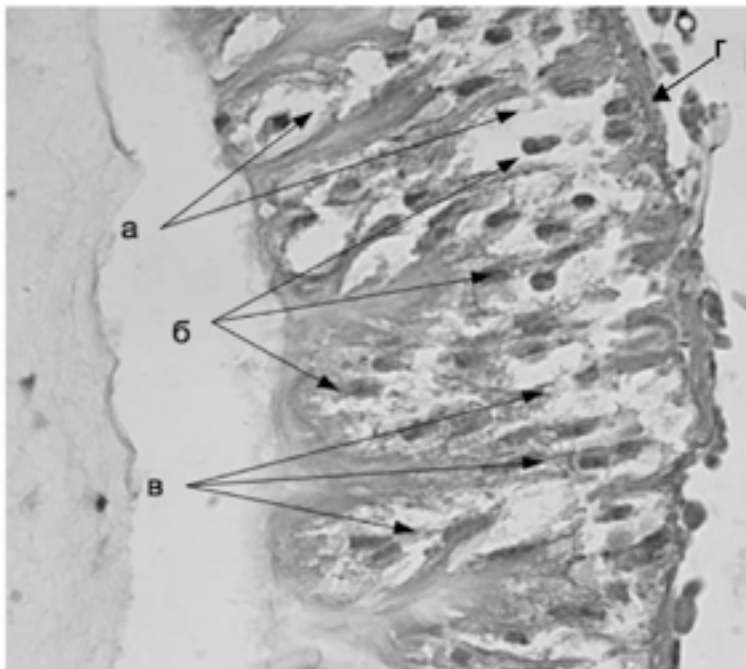


Рис. 3. Гистограмма средней кишки пчелы, отравленной кадмием: а – пространства между группами клеток; б – микровезикуляция в виде ячеистой структуры цитоплазмы; в – пикнотичные ядра клеток (гиперхромность с угловатыми контурами)

скопления в виде овальных базофильных образований входят в состав перитрофической мембраны, занимающей в средней кишке толстый неклеточный слой. Им отграничиваются секреторные клетки от трофического субстрата, заполняющего просвет кишки (рис. 1).

Стенка кишки представлена слизистой и мышечной оболочками, разделенными тонким слоем базальной мембраны. Мышечная оболочка, образующая наружную стенку, представлена слоем поперечнополосатых мышечных симпластов, пересекающихся во взаимно перпендикулярных направлениях. Функциональное значение мышечной оболочки заключается в осуществлении перистальтики. Со стороны слизистой оболочки мышечный слой ограничен базальной мембраной, а его наружная сторона свободно сообщается с внутренними средами брюшного отдела (рис. 1).

Базальная мембрана, представленная тонким бесклеточным слоем, выполняет разделительную, опорную и трофическую функции, а также участвует в формировании эластического каркаса кишки. Слизистая оболочка имеет упорядоченное эпителиальное строение, секреторные клетки которой, формируют железистые крипты (рис. 1).

Эозинофильная цитоплазма клеток промежуточного и поверхностного слоев слизистой оболочки включает отличающиеся по размеру вакуоли и группы поверхностных клеток с оп-

тически пустой цитоплазмой. Соединение клеток обеспечивается плотными контактами. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, прослеживается нарастание размеров вакуолей от базальных к поверхностным слоям слизистой оболочки (рис 1).

Отравления пчел свинцом или кадмием порождают необратимые повреждения средней кишки. Эти повреждения имеют существенные различия в зависимости от отравлений солями свинца или кадмия.

У пчел, отравленных свинцом, определяются признаки коагуляционного некроза, что сопровождается лизисом ядерных и цитоплазматических мембран, а также обезвоживанием и гомогенизацией слизистой оболочки. При этом ядра клеток не определяются или визуализируются в виде нечетких базофильных теней. Мембраны ядер лизированных клеток становятся нечеткими (размытыми). В результате лизиса цитоплазматических и ядерных мембран слизистая оболочка превращается в бесструктурные эозинофильные массы.

С разрушением межклеточных контактов связано образование оптических пустот неправильной формы (рис. 2).

При отравлении кадмием, в результате разрушения межклеточных контактов, происходит диссоциация клеток. Слизистая оболочка образует разрозненные скопления крупных и мелких групп клеток. Они выявляются в виде базофильно окрашенных островков. Гидропическая дистрофия клеток выражается в виде их микровезикуляции, а цитоплазма приобретает характерный ячеистый вид с множеством мелких, оптически пустых пузырьков (рис. 3).

Выводы:

1. Изменения гистограммы средней кишки позволяют с высокой надежностью дифференцировать отравления пчел водорастворимыми солями свинца или кадмия, загрязняющими углеводный корм.

2. Специфические признаки отравления свинцом выражаются в развитии тотального и субтотального коагуляционного некроза слизистой оболочки средней кишки.

3. Повреждения средней кишки при отравлении кадмием характеризуются ее дистрофией, выражающейся в микровезикуляции цитоплазмы, что сопровождается десквамацией слизистой оболочки и разрушении железистых крипт.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Московской области в рамках научного проекта № 17-41-500101

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dainat B., Vanengelsdorp D, Neumann P. Colony collapse disorder in Europe // Environmental Microbiology Reports. 204: 123–125.
2. Лебедев В.И. Причины гибели семей пчел в период осени 2002 г и зимы 2002-2003 гг. // Пчеловодство. 205: 34–35.
3. Матузова Г.В. Загрязнение почв и сопредельных сред. М.: МГУ. 2071 с.
4. Valerio M., Brescianini C., Lastraioli S. Airborne metals in urban areas // Int. J. Environ.

- Anal. Chem. 1935: 101–110.
5. Денисов В. В., Курбатова А. С., Денисова И. А., Бондаренко В. Л., Грачев В. А., Гутенев В.В., Нагнибеда Б. А. Экология города. М. – Ростов-на-Дону: Март. 20281 с.
6. Ильин В.В. Тяжелые металлы в системе почва-растения. Новосибирск: Наука. 19191 с.
7. Есков Е.Е., Еськова М.Д. Накопление свинца и кадмия в разных органах

- растений в зависимости от удаленности от автомагистрали // Агрохимия. 205: 91–95 (in Russian).
8. Есков Е.К., Выродов И.В. Накопление тяжелых металлов в вегетативных органах, нектаре и пыльце клена в условиях урбанизированной территории // Агрохимия. 2010: 71–74.
9. Есков Е.К., Еськова М.Д., Ярошевич Г.С. Свинцовый и кадмиевый токсикозы пчел // Актуальные проблемы инфекционных болезней молодняка и других

- возрастных групп сельскохозяйственных животных, рыб и птиц (Мат. Межд. научно-практической конф. Москва. 26–27 апреля 2011). Москва. 2011: 144–146.
10. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. Четвёртое издание Л.: «МЕДГИЗ». 19343 с.
11. Bolognesi R., Terra W. R., Ferreira C. Peritrophic membrane role in enhancing digestive efficiency: Theoretical and experimental models. J. Insect Physiol. 2054: 1413–1422.

REFERENCES:

1. Dainat B., Vanengelsdorp D, Neumann P. Colony collapse disorder in Europe // Environmental Microbiology Reports. 204: 123–125.
2. Lebedev V. I. Causes of death of bee colonies during the autumn 2002 and winter 2002-2003 // Beekeeping. 205: 34–35 (in Russian).
3. Matuzova G. V. Contamination of soils and adjacent environments. M.: Moscow state University. 2071 p (in Russian).
4. Valerio M., Brescianini C., Lastraioli S.

- Airborne metals in urban areas // Int. J. Environ. Anal. Chem. 1935: 101–110.
5. Denisov V. V., Kurbatova A. S., Denisova I. A., Bondarenko V. L., Grachev V. A., Gutenev V. V., Nagnibeda E. A. Ecology of the city. M. – Rostov-on-don: March. 20281 p (in Russian).
6. Ilyin V. B. Heavy metals in the system soil-plants. Novosibirsk: Science. 19191 p (in Russian).
7. Eskov E. E., M. D. Eskova Accumulation of lead and cadmium in different organs of

- plants based on the distance between the motorway // Agrochemistry. 205: 91–95 (in Russian).
8. Eskov E. K., Vyrodov I. V. the Accumulation of heavy metals in the vegetative organs, some containers and maple pollen in urban areas]. 2010: 71–74 (in Russian).
9. Eskov E. K., M. D. Eskova, Yaroshevich G. S. Lead and cadmium toxicosis bees // Actual problems of infectious diseases of young and other age groups of agricultural

- animals, fish and birds (Matt. Int. scientific-practical Conf. Moscow. 26–27 April 2011). Moscow. 20S. 144–146 (in Russian).
10. Merkulov G. A. Course patologicheskoi technology. The fourth edition of HP: "MED-GIZ". 19343 p (in Russian).
11. Bolognesi R., Terra W. R., Ferreira C. Peritrophic membrane role in enhancing digestive efficiency: Theoretical and experimental models. J. Insect Physiol. 2054: 1413–1422.

E.K. Eskov, M.D. Eskova, A.S. Rozhenkov

DIAGNOSIS OF POISONING OF BEES WITH LEAD AND CADMIUM

Russian State Agrarian Correspondence University, RF Ministry of Agriculture, 143900 Balashikha, Moscow Region, Russian Federation

Changes in the histogram of the midgut in bees exposed to lead and cadmium salts polluting their carbohydrate feed was studied. Normally, the midgut is composed of the mucosa and muscular membranes separated with a thin layer of the basal membrane. The muscular membrane that forms the outer wall is a layer of cross-striated muscle symplaxis intersecting in mutually perpendicular directions. On the mucous side, the muscular layer is delimited by a basal membrane and its outer side freely connects with internal environments of the abdominal region. Specific signs of lead poisoning manifest in the development of total and sub-total coagulative necrosis of the midgut mucous membrane. Its lesion in poisoning with cadmium is characterized by dystrophy expressed in cytoplasmic micro vesiculation which is followed by desquamation of the mucous membrane and destruction of glandular crypts.

Keywords: honey bee, midgut, histogram, poisoning with lead and cadmium salts.

Материал поступил в редакцию 8.11.2017 г.



УДК 595.3 : 615.099

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ АМПИЦИЛЛИНА ДЛЯ РАЧКОВ *DAPHNIA* *MAGNA* И СООБЩЕСТВО АКТИВНОГО ИЛА

З.Е. Мащенко¹, Е.В. Маслова¹, П.Г. Мизина²,
Ю.Л. Герасимов³, И.Ф. Шаталаев⁴, П.П. Пурьгин³

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный технический университет, 443100, г. Самара, Российская Федерация

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, г. Москва, Российская Федерация

³ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева», 443086, г. Самара, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, 443079, г. Самара, Российская Федерация

Несмотря на то, что общее содержание органических соединений в воде нормируется, сформулировать и установить стандарты для индивидуальных органических соединений, поступающих на сооружения биологической очистки городских станций аэрации, довольно трудно. Многие авторы считают необходимым проведение дополнительных экспериментальных исследований с целью установления их допустимых концентраций и предупреждения торможения процессов биологической очистки. Одним из принятых экспериментальных методов контроля токсичности является метод биотестирования. В ходе данной работы было проведено исследование токсичности ампициллина для тест-объектов: дафний и сообщества микроорганизмов активного ила. Эксперименты на рачках проводили по стандартной методике Н.С. Строганова. Влияние антибиотика на активный ил оценивали по изменению активности дегидрогеназ микроорганизмов. Результаты исследований позволяют охарактеризовать ампициллин для дафний как очень слаботоксичный, а для сообщества микроорганизмов активного ила токсическое действие антибиотика установлено в концентрациях 200-400 мг/л.

Ключевые слова: ампициллин, токсичность, дафнии, активный ил, дегидрогеназная активность.

Введение. Научное обоснование предельно допустимые концентрации токсических веществ в водоемах и сточных водах, поступающих на биологическую очистку, является необходимым условием эффективной работы очистных сооружений. Всемирная организация здравоохранения в «Руководстве по обеспечению качества питьевой воды» предлагает норматив общего содержания органических соединений в сточных водах [1]. В то же время весьма трудно сформулировать и установить стандарты для индивидуальных органических соединений, поступающих на сооружения биологической очистки городских станций аэрации. В таких ситуациях необходимо проведение дополнительных экспериментальных исследо-

ваний с целью установления их допустимых концентраций и предупреждения торможения процессов биологической очистки [2, 3].

Одним из принятых экспериментальных методов контроля токсичности является метод биотестирования. В качестве тест-организмов используются рачки вида *Daphnia magna* [4, 5]. Интегральными показателями загрязнения служат подавление жизнеспособности дафний, их способность к размножению и другие функциональные характеристики [6].

Определение функционального состояния активных илов сооружений биологической очистки также возможно с помощью биохимических тестов. В частности, могут быть использованы параметры изменения общей дегидро-

Мащенко Зинаида Евгеньевна (Mashchenko Zinaida Evgenyevna), кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии пищевых производств и парфюмерно-косметических продуктов ФГБОУ ВО Самарский государственный технический университет, г. Самара, mzinaida@yandex.ru

Маслова Евгения Владимировна (Maslova Evgeniya Vladimirovna), аспирант кафедры технологии пищевых производств и парфюмерно-косметических продуктов ФГБОУ ВО Самарский государственный технический университет, г. Самара, maslenok.08@mail.ru

Мизина Прасковья Георгиевна (Mizina Praskovia Georgievna), доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, mizina-pg@yandex.ru

Герасимов Юрий Леонидович (Gerasimov Yuri Leonidovich), кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой зоологии, генетики и общей экологии ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева», г. Самара, yuger55@list.ru

Шаталаев Иван Федорович (Shatalaev Ivan Fedorovich), доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, shatalaev@list.ru

Пурьгин Петр Петрович (Purygin Petr Petrovich), доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической, биоорганической и медицинской химии ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева», г. Самара, puryginpp2002@mail.ru

геназной активности ила, снижение которой более чем на 20 % по отношению к контролю свидетельствует об ингибирующем влиянии компонентов сточных вод на ферментные системы микроорганизмов активного ила [7].

Широкое использование лекарственных препаратов в медицине и ветеринарии приводит к появлению и накоплению их в объектах окружающей среды [2, 3]. Исследование токсичности на гидробионтах позволяет определить влияние фармацевтических препаратов на процессы естественного самоочищения водных объектов, а также установить токсикологические параметры действия изучаемых веществ на гидробионты для прогноза экологических последствий попадания этих веществ в окружающую среду [6].

Таким образом, актуальными являются исследования по оценке токсичности лекарственных веществ, содержащихся в сточных водах городов, химико-фармацевтических и агропромышленных предприятий.

Целью работы является исследование токсичности ампициллина для тест – объектов.

Материалы и методы исследования. Ампициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы пенициллинов, часто применяется в лечебной практике. Этот антибиотик был обнаружен в городских сточных водах [2, 3, 8], антибиотик характеризуется санитарно-токсикологическим лимитирующим показателем вредности и принадлежит ко 2 классу опасности [9]. Структурная формула ампициллина представлена на рисунке 1.

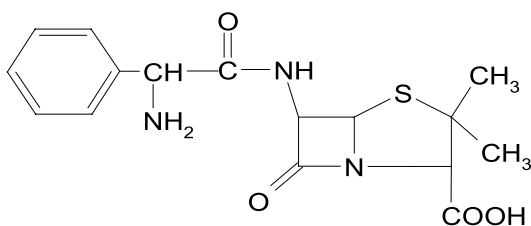


Рис. 1. Структурная формула ампициллина

В эксперименте использовали порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения «Ампициллин» (ОАО «Биосинтез», Россия).

Оценивали действие антибиотика на рачков вида *Daphnia magna* в возрасте до 24 часов, и на активный ил аэротенка очистных сооружений г. о. Самара.

Влияние ампициллина на *Daphnia magna*

Испытание на рачках проводили в соответствии с методикой, предложенной Н. С. Строгановым [10]. Среду для экспериментов готовили на основе отстоянной водопроводной воды,

в которую добавляли до необходимых концентраций исследуемое вещество и корм – 1% суспензию пекарских дрожжей. В сосуд объемом 0,75 л сажали по 10 рачков в возрасте до 24 часов. В качестве контроля использовали отстоянную водопроводную воду. Эксперименты проводили в течение 21 суток в термостате со стеклянной дверцей при температуре 21-22°C и естественном освещении на 3-х поколениях рачков в трех повторностях. Корм вносили через 1 сутки.

Исследовали действие антибиотика в виде водных растворов в концентрациях: 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 и 6000 мг/л.

Дозы растворов отмеряли пипетками. Один раз в неделю дафнии пересаживали в свежеприготовленную среду.

В ходе экспериментов учитывали: количество живых рачков, время появления яиц в выводковых камерах, время выхода молоди в воду, ее количество. Молодь удаляли. Часть молоди 1-го выводка пересаживали в такие же сосуды и содержали в таких же условиях, как и их родителей. По полученным результатам рассчитывали выживаемость и плодовитость дафний. Достоверность различий оценивали по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни [11]. Величины полуметальных концентраций рассчитывали по критериям Миллера-Тейтнера [12], для этого использовали авторскую компьютерную программу.

Исследование дегидрогеназной активности ила

В основе метода определения дегидрогеназной активности ила лежит способность индикатора – 2,3,5-трифенил-2Н-тетразолия хлорида (ТТХ) образовывать при восстановлении формазан красного цвета.

- без предварительной инкубации

В серию пробирок вносили по 5 мл перемешанной иловой суспензии, одну пробирку оставляли в качестве контроля, в другие добавляли водный раствор антибиотика до концентраций 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 и 5000 мг/л, добавляли по 1 мл фосфатного буфера (рН 7,4) и 0,1 мл 1 % раствора ТТХ. Содержимое пробирок тщательно перемешивали, предварительно закрыв их стеклянными притертыми пробками. Пробы инкубировали при 37°C на водяной бане в течение 30 мин. Затем пробы центрифугировали в течение 3 мин при скорости вращения барабана центрифуги 3000 об/мин, супернатант сливали, а к осадку добавляли по 10 мл этанола. Содержимое пробирок энергично встряхивали до полного обесцвечивания хлопьев ила. После обесцвечивания пробы центрифуги-

ровали в течение 3 мин. при той же скорости вращения барабана центрифуги. Экстинкцию окрашенного в красный цвет спиртового раствора определяли с помощью колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2 (Россия) при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см. Раствором сравнения служил спирт этиловый [7]. Все эксперименты проводили в 3-х повторностях.

Изменение дегидрогеназной активности ила в % (ДАИ) рассчитывали по формуле (1):

$$ДАИ = \frac{D_0 - D_k}{D_0} \cdot 100\% \quad (1)$$

где ДАИ – изменение дегидрогеназной активности ила, %;

D_0 – оптическая плотность опытной пробы;

D_k – оптическая плотность контрольной пробы.

– после инкубации в течение 24 часов

В серию пробирок вносили по 5 мл пере-

мешанной иловой суспензии, одну пробирку оставляли в качестве контроля, в другие добавляли водный раствор антибиотика до концентраций 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 и 5000 мг/л и оставляли на сутки. Через 24 часа в каждую пробирку добавляли по 1 мл фосфатного буфера (рН 7,4) и 0,1 мл 1 % ТТХ, а затем проводили испытание аналогично серии экспериментов без предварительной инкубации.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены результаты исследования выживаемости дафний в средах с различными концентрациями ампициллина.

Из данных таблицы видно, что к завершению эксперимента ампициллин вызвал гибель 25% дафний в растворе с концентрацией 5000 мг/л и 67% дафний в растворе с концентрацией 6000 мг/л. В растворах с концентрациями от 50 до 4000 мг/л, так же как и в контроле, гибели дафний до завершения экспериментов не наблюдали.

Размножение дафний при воздействии ампициллина происходило во всех сериях эксперимента. Яйца в выводковых камерах дафний

Таблица 1

Выживаемость дафний (%) при воздействии растворов ампициллина

Время опыта (сутки)	Концентрация ампициллина, мг/л											
	50	100	200	300	400	500	1000	2000	3000	4000	5000	6000
2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	73
4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	73
6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	73
8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	73
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	67
12	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	63
14	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	53
16	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	33
18	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	33
20	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	33
21	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	33

Примечание: величина дисперсии в диапазоне от 1% до 3%.

в растворах с концентрациями 50 – 5000 мг/л появлялись одновременно с контролем, в растворе с концентрацией 6000 мг/л; – на двое суток позже. Достоверные различия величин плодovitости дафний в экспериментах по сравнению с контролем наблюдали в растворах с концентрациями 5000 мг/л ($U_{\text{оп}} = 0$ $U_{\text{ст}} = 6$ при $P=0,01$) и 6000 мг/л ($U_{\text{оп}} = 0$ $U_{\text{ст}} = 6$ при $P=0,01$). Различия величин плодovitости в контроле и опытной серии с концентрациями ампициллина 50-4000 мг/л не достоверны.

Исследование влияния антибиотика на сообщество микроорганизмов активного ила проводили непосредственно после добавления антибиотика к пробе активного ила и после инкубации в течение суток. Результаты эксперимента представлены на рисунке 2.

В серии опытов без предварительной инкубации ДАИ уменьшалась во всех пробах под действием ампициллина. Концентрации антибиотика 300-5000 мг/л вызывали снижение дегидрогеназной активности ила более чем на 20 %.

При инкубации в течение суток в пробах с концентрацией ампициллина до 400 мг/л образование формазана уменьшалось, что указывает на ингибирование антибиотиком фер-

ментной системы микроценоза активного ила. Дальнейшее увеличение концентрации ампициллина приводило к росту содержания формазана в пробе. Полученные данные могут быть следствием раскрытия β -лактамно-го кольца лекарственного вещества и образования продуктов окисления, способствующих образованию формазана.

Заключение. Ампициллин оказывает влияние на выживаемость дафний, начиная с концентрации 5000 мг/л. Плодovitость в ряду трёх поколений *Daphnia magna* Straus при действии антибиотика не меняется. Полученные результаты позволяют отнести ампициллин к классу очень слаботоксичных веществ для водных организмов в соответствии с классификацией Л.А. Лесникова и К.К. Врочинского [13].

Ампициллин проявляет токсическое действие на сообщество микроорганизмов активного ила в концентрациях 200-400 мг/л. После инкубации в течение 24 часов в интервале концентраций 500-5000 мг/л наблюдается увеличение образования формазана, что может быть связано с прямым взаимодействием ТТХ с увеличивающимся количеством продуктов окисления ампициллина.

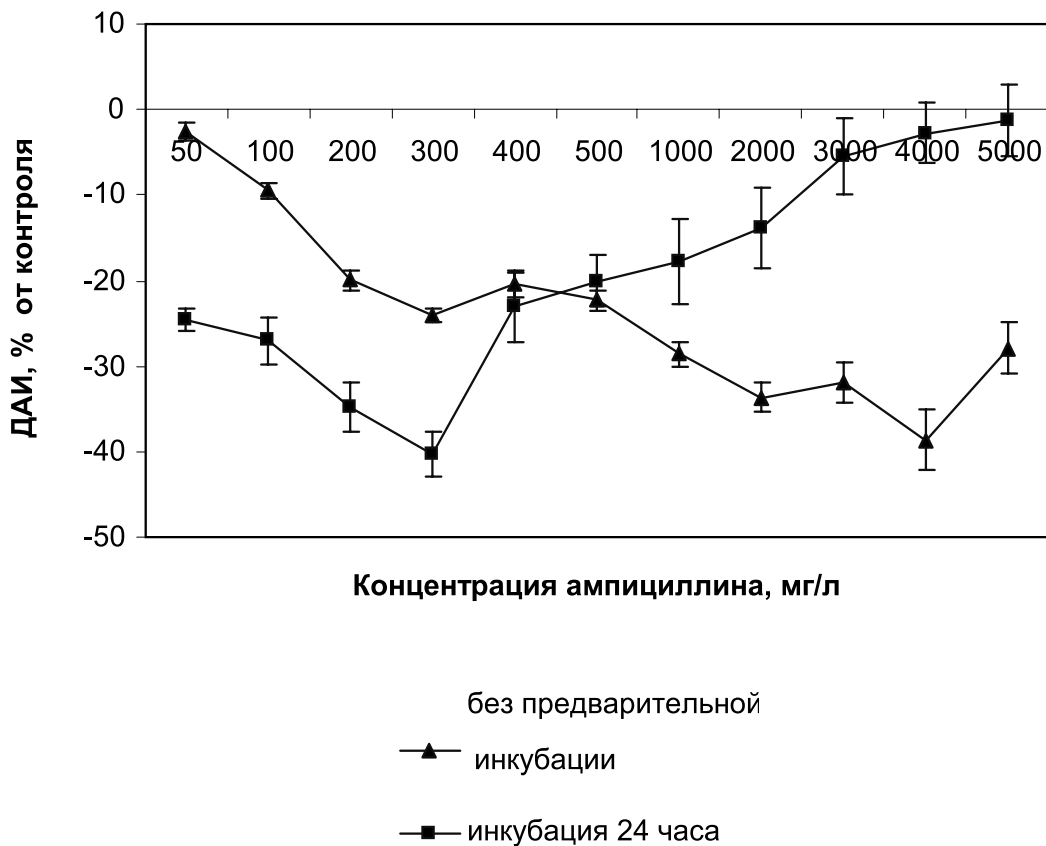


Рис 2. Изменение дегидрогеназной активности ила при действии ампициллина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по обеспечению качества питьевой воды. Третье издание. Том 1 Рекомендации. Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3ruprelim_1to5.pdf?ua=1
2. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I // *Chemosphere*. 75. 2009; 417-434.
3. Jelic A., Gros M., Ginebreda A., Cespedes-Sánchez R., et al. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*. 10. 2010; 45-84.
4. Мизина П.Г., Симанина А.А., Герасимов Ю.Л., Пурыгин П.П., Использование клеточных тест-объектов в предварительной оценке токсичности экспериментальных составов сорбционно-активных средств медицинского назначения // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012. № 1. С. 209-214.
5. Mashchenko Z.E., Maslova E.V., Mizina P.G., Gerasimov Yu.L., Shatalaev I.F., Purygin P.P. Сравнительное исследование токсичности бензилпенициллина натриевой соли на клеточных тест-объектах // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015. № 1. С. 3-8
6. Методические указания МУ 1.1.726-98 Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов. М., 1998. 38 с.
7. Шаталаев И.Ф. Биотестирование токсичности сточных вод по дегидрогеназной активности ила. Методические рекомендации. Самара: СамГМУ; 1998. 6с.
8. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. // *Клин микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2009. Т. 11. № 1. С. 66-78.
9. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.5.1315-03. – М: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2003. 100 с.
10. Стрганов Н.С. Методика определения токсичности водной среды. В кн. *Методики биологических исследований по водной токсикологии*. М.: Наука; 1971: 210 – 216.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов Л.: Медицина; 1978.
12. Экологический мониторинг. Методы биомониторинга. Ч 2. Н.Новгород: ННГУ; 1995.
13. Лесников Л.А., Врочинский К.К. Классификация пестицидов с рыбохозяйственных позиций // *Изв. ГосНИОРХ*. 1974. Вып. 98. С. 9-13.

REFERENCES:

1. Guidelines for drinking water quality. Third edition. Volume 1 Recommendations. Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3ruprelim_1to5.pdf?ua=1
2. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I // *Chemosphere*. 2009; 417-434.
3. Jelic A., Gros M., Ginebreda A., Cespedes-Sánchez R., et al. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*. 2010; 45-84.
4. Mizina P.G., Simakina A.A., Gerasimov Yu.L., Purygin P.P. Using of a cellular test subjects in the preliminary assessment of the toxicity of experimental compounds sorption-active medical supplies // *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2012. № 1. С. 209-214 (In Russian)
5. Mashchenko Z.E., Maslova E.V., Mizina P.G., Gerasimov Yu.L., Shatalaev I.F., Purygin P.P. Comparative study on the toxicity of benzylpenicillin sodium salt at a cellular test objects // *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2015. № 1. С. 3-8 (In Russian)
6. Methodical instructions MI 1.1.726-98 Hygienic regulation of pharmaceuticals in the air of working zone, atmospheric air of populated areas and water of water objects. М., 1938 p. (In Russian)
7. Shatalaev I.F. Biotestirovanie toksichnosti stochnykh vod po degidrogenaznoj aktivnosti iila. Metodicheskie rekomendatsii. Samara: SamGMU; 196 p. (In Russian)
8. Rachina C.A., Kozlov R.S., Shal' E.P. et al. Analysis of antibacterial therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in different regions: lessons from a multicenter pharmacoepidemiological studies // *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2010. № 1. С. 66-78 (In Russian)
9. Maximum permissible concentration (MPC) of chemical substances in water of water objects of drinking and cultural-domestic water use: Hygienic standards. GN 2.1.5.1315-03. – М: Rossiyskiy registr potentsial'no opasnykh khimicheskikh i biologicheskikh veshchestv Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2010 p. (In Russian)
10. Stroganov N.S. The method of determining the toxicity of aquatic environment. In proc. *Methods of biological research on aquatic toxicology*. М.: Nauka; 1971: 210 – 216 (In Russian)
11. Gubler E.V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes L.: Meditsina; 1978 (In Russian)
12. Environmental monitoring. Methods of biomonitoring. P. N.Novgorod: NNGU; 1995 (In Russian)
13. Lesnikov L. A., Wroczynski K. K. Classification of pesticides with fisheries management positions // *Izv. GosNIORKh*. 1974. Vol. 98. P. 9-13.

Z.E. Mashchenko¹, E.V. Maslova¹, P.G. Mizina², Y.L. Gerasimov³, P.P. Purygin³, I.F. Shatalaev⁴.

STUDY OF AMPICILLIN TOXICITY TO DAPHNIA MAGNA CRUSTACEANS AND ACTIVATED SILT COMMUNITY

¹Samara State Technical University, 443100 Samara, Russian Federation

²All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 117216 Moscow, Russian Federation

³S.P.Korolev Samara National Research University, 443086 Samara, Russian Federation

⁴Samara State Medical University, 443079 Samara, Russian Federation

Although the total content of organic compounds in water is regulated, it is rather difficult to formulate and set standards for individual organic substances coming to the biological treatment facilities of urban aeration stations. Many experts believe it necessary to conduct further experimental studies to set their permissible concentrations and prevent slowing down biological treatment. One of the accepted experimental control methods for toxicity is a bio testing method. In the course of the present study, an investigation into ampicillin toxicity was performed for the test-objects daphnia and community of microorganisms in active silt. The experiment was carried out on crustaceans using N.S. Stroganov standard technique. The impact of antibiotics on active silt was assessed by changes in the microorganisms' dehydrogenases activity. The research results allow to characterize ampicillin as very low toxic to *Daphnia* and to active silt community of microorganisms, toxic effect of the antibiotics was established in concentrations of 200 to 400 mg/l.

Keywords: ampicillin, toxicity, daphnia, activated sludge, dehydrogenase

Переработанный материал поступил в редакцию 11.01.2018 г.

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 613.636 : 615.015.3

МИКРООРГАНИЗМ *BACILLUS THURINGIENSIS* *SSP. TOUMANOFFI 25*

Н.И. Шеина¹, Е.В. Буданова², Л.И. Мялина¹,
Л.П. Сазонова¹, В.В. Колесникова¹

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

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

Штамм *Bacillus thuringiensis ssp. toumanoffi 25* не обладает сенсibiliзирующими свойствами, не оказывает влияния на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы, на микрофлору кишечника. ПДК штамма в воздухе рабочей зоны рекомендована на уровне 5×10^4 мг/м³, в атмосферном воздухе населенных мест – 5×10^3 мг/м³.

Ключевые слова: *B. thuringiensis ssp. toumanoffi 25*, сенсibiliзация, ПДК

Штамм представляет собой грамположительные, подвижные, образующие жгутики палочки размером 0,7-1,2×2,5-4,0 мкм. Через 48 часов роста на МПА образуют овальные споры размером 0,6-0,8×1,2-2,0 мкм. Одновременно со спорой образуются параспоральные тельца ромбовидной формы разных размеров. На среде «А» образуют серые полупрозрачные колонии с ровным краем. Оптимальная температура роста +28-31°С.

Штамм образует ацетилметилкарбинол, образует кислоту из маннозы; не образует кислоту при росте на салицине и сахарозе, не гидролизует эскулин, образует уреазу на среде с мочевиной, гидролизует крахмал, пептонизирует молоко, на желточной среде лецитин-вителлиновая реакция положительная, ДНКазная активность отсутствует.

Культура хранится на скошенном агаре со средой «А» состава, г/л: пептон – 7,0, натрий хлористый – 5,0, рыбный гидролизат – 4,0, агар-агар – 15,0, можно использовать картофельно-глюкозную среду (КГ среда).

Штамм *B. thuringiensis ssp. toumanoffi 25* по критериям вирулентности, токсичности, токсигенности и диссеминации относится к непатогенным для теплокровных животных микроорганизмов. Он не является фитопатогенным, а также не входит в состав 4-х групп патогенности в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами» в редакции Дополнений и изменений № 2, утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.06.2011 № 86.

Систематическое положение микроорганизма
Царство *Procarvota*
Класс *Schizomycetes*
Отряд *Eubacteriales*
Семейство *Bacillaceae*
Род *Bacillus*
Вид *thuringiensis*
Штамм *ssp. toumanoffi 25*

На основе штамма энтомопатогенной бактерии *B. thuringiensis ssp. toumanoffi 25* создан

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

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

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

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

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

инсектицид «Биослип БТ, П», который обладает широким спектром действия в отношении насекомых-вредителей сельского хозяйства, относящихся к отрядам Чешуекрылые и Двукрылые. Он активен в отношении личинок бабочек из семейств Белянки, Совки, Настоящие моли, Выемчатокрылые моли, Огневки, Плодожорки, а также в отношении насекомых из отряда Двукрылые: журчалок, галлиц, серебрянок.

Действующей основой препарата являются кристаллы белкового -эндотоксина и жизнеспособные споры штамма *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25. Содержание жизнеспособных спор в инсектициде «Биослип БТ, П» составляет не менее 1×10^{10} КОЕ/г, количество кристаллов токсина равно общему количеству спор в препарате. В качестве вспомогательных веществ инсектицид содержит остатки защитной среды для сублимационной сушки – неорганические фосфаты, сухое молоко, желатин. Инсектицид представляет собой водорастворимый порошок

Кристаллы токсина действуют в кишечнике насекомого при поедании, белковый токсин растворяется в кишечном соке насекомого при pH 9,5-10,5 и переходит в активную форму под действием протеолитических ферментов кишечного сока. В активном состоянии токсины формируют поры в клетках эпителия кишечника, что в дальнейшем приводит к гибели насекомого.

В процессе экспериментальных исследований было изучено влияние микроорганизма *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 (активное начало инсектицида «Биослип БТ, П») на интегральные показатели состояния организма экспериментальных животных и микрофлору кишечника, иммунотоксические свойства и возможность диссеминации его во внутренние органы с целью установления лимитирующего критерия вредного действия (ЛКВД).

Обследование экспериментальных животных показало, что воздействие штамма в двух концентрациях (5×10^5 и 5×10^4 кл/м³) в течение 1 месяца не приводило к изменению интегральных показателей состояния организма экспериментальных животных, которое оценивалось по динамике массы тела в процессе эксперимента и в восстановительном периоде. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии общего токсического действия штамма на организм крыс при субхронической экспозиции его в изученных концентрациях.

В результате проведенных исследований по изучению иммунотоксических свойств микроорганизма установлено, что коэффициенты массы тимуса и селезенки экспериментальных животных не отличались по сравнению с животными контрольной группы.

В лейкограмме периферической крови подопытных животных не обнаружено достоверных изменений всех изучаемых показателей (лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов).

При оценке сенсibiliзирующей активности штамма в эксперименте не выявлено формирования клеточной реакции замедленного типа (ГЗТ) на мышцах и клеточной реакции немедленного типа (ГНТ) на крысах.

Изучаемый микроорганизм не проявлял антигенной активности при используемом способе исследования на изучаемых уровнях воздействия. Не обнаружено образования специфических антимикробных антител (агглютининов) в сыворотке подопытных животных обеих групп.

В экспериментах на крысах ответ на эритроциты барана, оцениваемого по титрам гуморальных антител-гемагглютининов, был аналогичен таковому в контрольной группе животных, как по средним значениям, так и вариабельности показателя внутри группы.

Бактериологические исследования микрофлоры кишечника показали, что на фоне субхронического воздействия *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 не происходило значимого изменения (дисбаланса) микробиоценоза кишечника крыс.

Штамм не оказывал существенного влияния на показатели анаэробной составляющей (бифидобактерии, лактобациллы) микробиоценоза кишечника. Не изменялась высеваемость и условно-патогенной микрофлоры (протеев, энтерококков и грибов *Candida*) у подопытных животных. Коэффициент массы слепой кишки не различался у крыс контрольной и подопытных групп.

В восстановительном периоде микрофлора кишечника крыс, подвергшихся воздействию штамма в обеих концентрациях, по качественным и количественным показателям не отличалась от таковых контрольных животных.

Штамм при субхроническом воздействии в обеих концентрациях не обладал способностью к диссеминации в кровь и внутренние органы (легкие, печень, почки, селезенка) экспериментальных животных ни через 1 месяц введения микроорганизма, ни через 2 недели восстановительного периода.

На основании полученных данных установлено, что лимитирующий критерий вредного действия микроорганизма на организм теплокровных животных не установлен при изучении характера биологического действия в концентрациях 5×10^4 кл/м³ и 5×10^5 кл/м³.

Согласно «Методическим указаниям по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производствен-

ной и окружающей среды» (N5789/1-91), величина ПДК в воздухе рабочей зоны ограничивается концентрацией 5×10^4 кл/м³ в случае, если не установлен порог вредного действия изучаемого штамма на организм на более высоких уровнях воздействия. В связи с этим для воздуха рабочей зоны предложена ПДК *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 на уровне 5×10^3 кл/м³ (4 класс опасности).

С учетом коэффициента запаса 10 для атмосферного воздуха населенных мест рекомендована ПДК_{аб.} штамма *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 на уровне 5×10^3 кл/м³ (4 класс опасности).

Разработаны методы микробиологического контроля штамма *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 по культурально-морфологическим признакам в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Критерии оценки патогенных свойств штаммов-продуцентов, предлагаемых для использования в промышленности микробиологического синтеза. МР, РГМУ, М., 1992.-22 с.

2. Методические указания по

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

3. Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж.Холта, Н.Крига и др. -Девятое изд. в двух томах.-М., «Мир», 1997.

4. Шеина Н.И., Скрябина Э.Г., Пивоваров Ю.П. и др. Проблема биобезопасности промышленных

микроорганизмов в России: настоящее и будущее. // Токсикологический вестник. - 2016. - №4. - С.2-

REFERENCES:

1. Criteria of assessment the pathogenic properties of producer strains proposed for use in industrial microbiological synthesis. Methodical. Recommendations. M., Medical University, 1992.- 22 p. (in Russian)

2. Guidelines on experimental justification of the limit permitted concentration of producing microorganisms and their containing strains products in industrial and environmental objects . N5789/1-91. -

M., 1991.- 22 p. (in Russian)

3. The determinant of bacteria Bergey. Ed. J. Houlta, N. Krig et al. -M., „Mir“.

-1997. - 2v. (in Russian)

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

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

N.I. Sheina¹, E.V. Budanova², L.I. Myalina¹, L.P. Sazonova¹, V.V. Kolesnikova¹

MICROORGANISM BACILLUS THURINGIENSIS SSP. TOUMANOFFI 25

¹ N.N.Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Strain *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25 does not have sensitizing properties, does not affect the cellular and humoral parts of the immune system, the intestinal microflora. The MAC of the strain in the air of the working area is recommended at 5×10^4 mg/m³, in the atmospheric air of residential areas it is 5×10^3 mg/m³.

Keywords: *B. thuringiensis ssp. toumanoffi* 25, sensibilization, MAC.

Материал поступил в редакцию 9.11.2017 г.



УДК 547.1 : 615.099

ПОДХОДЫ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ MAGNESOCENE (Cp₂Mg) ((Бис(циклопентадиенил)магния; bis(cyclopentadienyl)magnesium))

И.В. Замкова

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

В статье представлены подходы к оценке токсичности и опасности нестабильного вещества Бис(циклопентадиенил)магния (MAGNESOCENE (Cp₂Mg)). Токсичность вещества определяется основными продуктами трансформации – магнием оксидом, магнием гидроксидом и циклопентадиеном. Ввиду нестабильности вещества (существует только в инертной среде) не представляется возможным проведение исследований сенсibilизирующего, репротоксического, тератогенного, мутагенного и канцерогенного действия на организм. Контроль нестабильного соединения бис(циклопентадиенил)магния в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания человека следует осуществлять по продуктам трансформации: магнию оксиду и циклопентадиену.

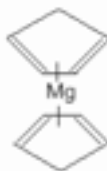
Ключевые слова: токсичность, вещество, трансформация.

В последнее время в обращение поступает инновационная химическая продукция, представленная металлоорганическими соединениями, которые существуют только в инертной среде. Вместе с тем, контрольно-надзорные органы требуют оценки безопасности продукции, поднимают вопросы необходимости их гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны и в среде обитания человека.

Поступающие в ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора запросы на проведение токсиколого-гигиенической оценки такого вида химических веществ в целях государственной регистрации в соответствии с Решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. N 299 «О применении санитарных мер в Таможенном Союзе» потребовали разработки алгоритма к оценке безопасности данного вида соединений.

Поэтому на основании накопленного опыта на примере Бис(циклопентадиенил)магния нами представлен подход к оценке нестабильных металлоорганических веществ.

C₁₀H₁₀Mg. CAS: 1284-72-6. Кристаллический порошок без запаха. М.м. 154,49. Растворим в ор-



ганических растворителях, жирах. Точка кипения 290- 300°C. Точка плавления 176°C. Давление пара 0,04 мм рт.ст. (при 25°C). Плотность ~ 1,3 г/см³. Пожаровзрывоопасен, пирофорен, на воздухе самовозгорается, бурно реагирует с водой [1,2].

Используется для формирования слоев полупроводниковых соединений в системе для химического осаждения из газовой фазы на полупроводниковые пластины

Продукт нестабильный, существует только в инертной среде. Основные продукты трансформации – магний оксид, магнием гидроксид, циклопентадиен, водород.

Реакционная способность: окисляется, гидролизуется, галогенируется, алкилируется.

Острая токсичность определяется основными продуктами трансформации – магнием оксидом, магнием гидроксидом и циклопентадиеном:

- магнием гидроксид при однократном внутрижелудочном введении в организм (DL₅₀ > 8500 мг/кг, крысы, мыши) и магнием оксид при однократном внутрижелудочном введении в организм (DL₅₀ > 10000 мг/кг, крысы, мыши) могут быть отнесены к малоопасным веществам (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76; циклопентадиен при однократном внутрижелудочном вве-

дении в организм (DL_{50} 113 мг/кг, крысы) может быть отнесен к высоко опасным веществам (2 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [3,4];

- циклопентадиен при однократном ингаляционном поступлении в организм (CL_{50} 39000 мг/м³, 4 ч, крысы) может быть отнесен к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [3-5].

Изучение кумулятивного действия не представляется возможным из-за нестабильности вещества.

Клиническая картина острог о отравления определяется воздействием основных продуктов трансформации: при вдыхании – боль и першение в горле, кашель, головная боль, головокружение, нарушение координации движений, изменение ритма дыхания; в тяжелых случаях – отек легких, клонико-тонические судороги; при попадании через рот – головная боль, головокружение, нарушение координации движений, тошнота, слюнотечение, рвота, возможны ожоги полости рта, боли по ходу пищевода и в области живота, диарея [5-10].

Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, селезенка, система крови, кожа, глаза [3,5-10].

Продукты трансформации при однократном их нанесении на кожу вызывают выраженное раз-

дражающее действие: сильное покраснение, увеличение температуры кожи и утолщение кожной складки, возможны поражения поверхностных слоев кожи [1,3,5-10].

Продукты трансформации при однократном внесении их в конъюнктивальный мешок глаза кролики вызывают признаки выраженного раздражающего действия: обильное слезотечение, покраснение конъюнктивы и роговицы, отек век, резь, боль, возможно нарушение зрения [1,3,5-10].

Ввиду нестабильности вещества (существует только в инертной среде) не представляется возможным проведение исследований по сенсибилизирующему действию, репротоксическому, тератогенному, мутагенному и канцерогенному действию на организм.

Осуществлять контроль нестабильного соединения бис(циклопентадиенил) магния в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания человека по продуктам трансформации:

магний оксиду

ПДК_{раб.з.} м.р. 4 мг/м³, аэрозоль, 4 класс опасности [11];

ПДК_{атм.в.} с.с. 0,4 мг/м³, м.р. 0,05 мг/м³, рез., 3 класс опасности [12];

ПДК_{вода} магний 50 мг/л, орг.привк., 3 класс опасности [13];

циклопентадиену

ПДК_{раб.з.} м.р. 5 мг/м³, пары, 3 класс опасности [11];

ОБУВ_{атм.в.} м.р. 0,05 мг/м³ [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
2. Safety Data Sheet. Bis(cyclopentadienyl) magnesium. Jiangsu Nata Opto-electronic Material Co., Ltd., China. 2017-4-20.-9 p.
3. CCOHS RTECS. Canadian Centre of Occupational Health and Safety. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2018.
4. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
5. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов. Спр. п/р В.А.Филова и др. - Л.,

Химия, 1990.-С.90-91.

6. Вредные вещества в промышленности. Неорганические и элементоорганические соединения. Спр. п/р Н.В.Лазарева и И.Д.Гадаскиной.-Л., Химия, 1977.-Т. III.-С.350-353.
7. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. Спр. п/р Н.В.Лазарева и Э.Н.Левина.-Л., Химия, 1976.-Т. I.-С.35-38.
8. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп. Спр. п/р В.А.Филова и др.-Л., Химия, 1988.-С.101-110.
9. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления. -М., Медицина, 1983.-С.186-187.

10. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).-U.S.National Library of Medicine.
11. ГН 2.2.5.1313-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.04.2003 № 76) (ред. от 29.06.2017).

12. ГН 2.1.6.3492-17 Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.12.2017 N 165).

13. ГН 2.1.5.1315-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.04.2003 № 78) (ред. от 13.07.2017).
14. ГН 2.1.6.2309-07 Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 19.12.2007 № 92) (ред. от 21.10.2016).

REFERENCES:

1. ECHA. European Chemicals Agency. Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
2. Safety Data Sheet. Bis(cyclopentadienyl) magnesium. Jiangsu Nata Opto-electronic Material Co., Ltd, China 2017-4-20.-9 p.
3. CCOHS RTECS. Canadian Centre of Occupational Health and Safety. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2018.
4. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standard system..Noxious substances. Classification and general safety requirements. (in Russian)
5. Harmful chemical substances. Hydrocarbons. Halogen derivatives of hydrocarbons. Refbook. V.A.Filatov et al.-

L(eds.) Khimia, 19P.90-91. (in Russian)

6. Harmful substances in industry. Inorganic and organo-element compounds. Reference book. N.V.Lazarev, I.D. Gadaskina (eds.), L., Khimia, 1977, V.3, V.3, p.350-353. (in Russian)
7. Harmful chemical substances. Organic substances. Reference book. N.V. Lazarev, E.N.Levina (eds.)-L., Khimia, 1978, V.1.-p.35-38. (in Russian)
8. Harmful chemical substances. inorganic compounds of elements of I-IV groups ..Reference book.V.A.Frolova et al (eds)-L., Khimia, 19Pp.101-110. (in Russian)
9. Ludewig R., Lohs KH., Acute poisonings.-M., Mtditsina, 1983.-pp. 186-187.S (in Russian)

10. Hazardous substance\s Data Bank.(HSDS).-U.S. National Library of Medicine.
11. Hygiene norms ГН 2.2.5.1313-03 Maximum Allowable Concentrations (MAC) of harmful substances in workplace air (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation on 30.04.2003, No 76 (version of 29.06.2017)./(in Russian)
12. Hygiene norms ГН 2.1.6.3492-17 Maximum Allowable Concentrations(MAC) of pollutants in atmospheric air of urban and rural areas (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation on 22.12.2017 No 165. (in Russian)

13. Hygiene norms ГН 2.1.5.1315-03.7 Maximum Allowable Concentrations (MAC) of chemical substances in water of water bodies used for drinking, domestic and recreation purposes (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian federation on 30.04.2003, No 78 (version of 13.07.2017). (in Russian)
14. Hygiene norms ГН 2.1.6.2309-07 Tentative Safe Exposure Levels (TSEL) of pollutants in the atmospheric air of residential areas. (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian federation on 19.12.2007, No 92) (version of 21.2016). (in Russian)

I.V. Zamkova

APPROACHES TO TOXICOLOGICAL AND HYGIENE ASSESSMENT OF UNSTABLE METAL-ORGANIC COMPOUNDS ON THE EXAMPLE OF MAGNESOCENE (CP2MG) (BIS (CYCLOPENTADIENYL) MAGNESIUM)

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

Approaches to the evaluation of toxicity and hazard of unstable substance bis(cyclopentadienyl) magnesium MAGNESOCENE (Cp₂Mg) are presented. The toxicity of the substance is determined by its main transformation products -magnesium oxide, magnesium hydroxide and cyclopentadiene. Due to the instability of the substance (it exists only in an inert environment) it is not possible to conduct studies on its sensitizing effect, its reprotoxic, teratogenic, mutagenic and carcinogenic action on the organism. Control of the unstable compound bis (cyclopentadienyl) magnesium in the air of the working area and human habitat should be based on its transformation products: magnesium oxide and cyclopentadiene.

Keywords: toxicity, substance, transformation

Материал поступил в редакцию 23.12.2017 г.

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

ОБ УЧАСТИИ В 57-М СОВМЕСТНОМ ЗАСЕДАНИИ КОМИТЕТА ПО ХИМИИ И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ХИМИИ, ПЕСТИЦИДАМ И БИОТЕХНОЛОГИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОТРУДНИЧЕСТВА И РАЗВИТИЯ (г. Париж, Франция, 06.02.2018 – 08.02.2018)

06-08 февраля 2018 г. в г. Париже (Франция) состоялось 57-е совместное заседание Комитета по химии и Рабочей группы по химии, пестицидам и биотехнологии Организации экономического сотрудничества и развития.

От Российской Федерации в работе заседания приняли участие представители Роспотребнадзора, Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Ассоциации «Некоммерческое партнерство «Координационно-информационный центр содействия предприятиям по вопросам безопасности химической продукции» (Ассоциация «НП КИЦ СНГ»).

Ключевыми вопросами повестки дня заседания были следующие:

1. *Программа ОЭСР по безопасности окружающей среды и здоровья (EHS)*. Эта программа состоит из нескольких разделов и один из них «Предоставление знаний и информации» включает в себя методологии оценки опасно-

сти. В 2018 г. рабочая группа по оценке опасности планирует проведение исследований эстрогенности замещенных фенолов; определение приоритетности химических веществ, используя интегрированный подход для тестирования и оценки, основанный на классификации экологического риска; исследования по группированию и сканированию данных по генотоксичности наноматериалов нано-титан диоксида; исследования с использованием интегральных подходов для тестирования и оценки субхронической токсичности повторной дозы гидроксилированных эфиров простого алкиларилового спирта. Большое внимание уделяется развитию QSAR (модель количественного соотношения структура-активность). В первом квартале 2018 г. ОЭСР планирует выпуск QSAR 4.2.

Для более глубокого понимания механизмов токсического действия химических веществ ОЭСР уделяет огромное внимание развитию Базы знаний Маршрутов неблагоприятного

исхода (АОР), как инструмента Effectopedia. Обновленное руководство, учебные материалы, вебинары и видео уроки доступны на сайте <http://effectopedia.org/>.

В первом квартале 2018 г. будет выпущен документ по оценке опасности и характеристике рисков комбинированного воздействия химических веществ.

Много уделяется внимания оценке воздействия (включая воздействие на детей). Подготовлено 9 документов о сценариях выбросов, которые размещены на веб-сайтах: www.oecd.org/env/exposure, www.oecd.org/chemicalsafety/childreans-health.htm.

2. *Развитие Глобальной базы знаний о химических веществах.* С учетом продолжающегося роста знаний о свойствах химических веществ, и связанного с этим создание баз данных, охватывающих некоторые аспекты этой информации, на ряде совещаний групп экспертов ОЭСР и других международных форумах была выражена необходимость в создании консолидированной Глобальной базы знаний о химических веществах, которая может использоваться для поддержки деятельности по обеспечению химической безопасности. Это основывается на концепции ОЭСР по переходу к бесшовной интеграции целого ряда инструментов и баз данных на основе стандартизированных шаблонов для представления сведений по химическим испытаниям (т.е. Унифицированные шаблоны ОЭСР для обеспечения совместимости всех продуктов ОЭСР).

В настоящее время ОЭСР поддерживает eChemPortal, который является главным образом порталом со ссылками на 34 источника информации в более чем 9 странах, но также содержит сведения, представленные источниками данных, обеспечивая определенный уровень информации для поиска. Значительный объем данных также содержится в Инструментарии QSAR ОЭСР и собирается в контексте разработки Маршрутов неблагоприятного исхода (АОР). Согласованные шаблоны ОЭСР применяются в eChemPortal, QSAR элементов, IUCLID (Международная Единая база данных химической информации Европейского химического агентства) и других средства, разработанных для поддержки управления химическими веществами. ОЭСР предлагает предусмотреть различные типы Глобальных баз знаний о химических веществах. Один тип – это база знаний, которая содержит опасные (как апикальные конечные точки, так и промежуточные эффекты) и физико-химические свойства химических веществ, а также информацию об использовании. Затем эта база знаний может обслуживать другие прило-

жения, такие как группировка и перекрестное сканирование (QSAR-элементов), разработка Маршрутов неблагоприятного исхода и интегрировать с eChemPortal.

Таким образом, накопленная информация в глобальной базе знаний может использоваться странами в установлении приоритетов, оценке и регулировании химических веществ или для других применений, таких как разработка пороговых уровней токсической опасности. В зависимости от сферы применения она может также информировать прогностическую токсикологию, обеспечить мониторинг окружающей среды, развитие искусственного интеллекта, обучения или интеллектуального анализа данных.

В Российской Федерации 25 лет пополняется и актуализируется единственный в стране официальный источник информации о химических веществах Федеральным регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, который направлен на обеспечение безопасности жизнедеятельности человека и среды его обитания. Федеральный регистр содержит информацию о риске воздействия и управленческих решениях по регулированию каждого вещества, включенного в него, а также классификацию и маркировку опасности по СГС.

3. *Создание специальной страницы на веб-сайте ОЭСР,* на которой будут представлены все разработанные в ОЭСР инструменты ИТ для оценки и регулирования химических веществ, оценки рисков и управления ими, а также их взаимосвязи.

4. *Права интеллектуальной собственности, связанные с данными о химической безопасности.* Решение вопросов, связанных с правами интеллектуальной собственности, связанными с данными о химической безопасности чрезвычайно актуальны для всех государств. Важно отметить, что проблемы правительства, общественности и промышленности не обязательно являются разными сторонами одной медали. Расширение доступа общественности к данным о здоровье и безопасности не может само по себе быть проблемой для промышленности, если такое использование не является коммерческим. Российская Федерация заинтересована в таком способе взаимодействия в области регулирования химических веществ, когда правительства, промышленность и общественность могли бы работать вместе, чтобы разработать подход (или подходы), который будет отвечать законным потребностям всех сторон.

5. *Измерение эффективности систем управления химическими веществами.* Пред-

варительный анализ политических факторов, влияющих на принятие решений в области регулирования химических веществ, показал, что защита здоровья человека и окружающей среды является одной из основных целей всех рассмотренных систем регулирования химических веществ. Однако оценить эффективность, фактическое воздействие на здоровье человека и окружающую среду и экономические выгоды от внедрения системы регулирования химических веществ трудно. После этого Канада провела исследование подходов, принятых с учетом стран ОЭСР, которые вызвались принять в нем участие, включая Австралию, европейскую комиссию, Японию, Новую Зеландию, Швейцарию и Канаду.

Начатый в 2006 году план регулирования химических веществ позволяет правительству Канады защищать здоровье человека и окружающую среду путем рассмотрения в Канаде проблемных веществ. Ведущими департаментами являются Министерство здравоохранения Канады и Министерство охраны окружающей среды и изменения климата Канады. Это наукоемкий подход, который включает в себя следующие основные виды деятельности:

- Исследование;
- Сбор информации;
- Оценка риска;
- Мониторинг/Наблюдения;
- Участие заинтересованных сторон и коммуникация рисков;
- Управление рисками;
- Соблюдение и исполнение.

В канадском плане регулирования химических веществ система оценки эффективности деятельности позволяет оценить актуальность, успешность и эффективность принимаемых мер по управлению рисками, связанными с токсичными веществами. Для того чтобы определить, были ли достигнуты цели плана регулирования химических веществ, система оценки результативности включает непосредственные и промежуточные результаты по каждому из пяти ключевых видов деятельности плана. Непосредственные и промежуточные результаты способствуют общему окончательному результату. Каждый уровень отчетности имеет свой собственный показатель эффективности, связанный с ним. Оценка эффективности регулирования вещества учитывает эффективность всех окончательных инструментов управления рисками, применяемых к химическому веществу, и соответствующие данные или показатели воздействия на окружающую среду или

здоровье человека. Кроме того, оценивается эффективность отдельного инструмента для достижения конкретных целей управления рисками, которые были установлены при разработке инструмента управления рисками.

6. *Работа по социально-экономическому анализу в области регулирования рисков, связанных с химическими веществами.* Представлена передовая практика оценки социальных издержек регулирования отдельных химических веществ. Социальные издержки включают как частные издержки (такие, как издержки для бизнеса), так и экономическую ценность внешних факторов (таких, как издержки для общества, связанные с загрязнением окружающей среды, включая бесперспективность, вызванную этим загрязнением). Основное внимание на рабочем совещании было уделено оценке выгод для общества, связанных с управлением химическими веществами, а также обсуждению оценки затрат для бизнеса в контексте тематических исследований (ртутьсодержащие соединения, формальдегид, фталаты, ПФОА и соли, наноматериалы). По каждому из тематических исследований были подготовлены справочные документы, которые будут представлены после одобрения на <http://oecd/sacame>.

Кроме того, на заседании был рассмотрен Проект Решения Совета о совместном расследовании и уменьшении рисков, связанных с существующими химическими веществами, производимыми большим тоннажем, а также роль ОЭСР в осуществлении деятельности Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ) и рациональном регулировании химических веществ и отходов после 2020 года.

Участие Российской Федерации, в том числе представителей Роспотребнадзора, в заседаниях Комитета по химии и Рабочей группы по химии, пестицидам и биотехнологии ОЭСР, крайне важно, т.к. рассматриваемые на заседаниях документы и решения носят стратегический характер и являются основой международного регулирования химических веществ для стран-членов ОЭСР, которое затем ложится в основу национальных и региональных законодательств.

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

БЮЛЛЕТЕНЬ



*Российского регистра потенциально
опасных химических
и биологических веществ*

ГОСУДАРСТВЕННОЕ САНИТАРНО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ: ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

В соответствии с Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в частности, функция государственного санитарно-эпидемиологического нормирования закреплена за Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Важную часть санитарно-гигиенических мер составляет гигиеническое нормирование тех факторов, которые влияют, формируют жизнь человека, а зачастую и ухудшают или укорачивают ее, отрицательно воздействуя на здоровье. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование осуществляется федеральными органами исполнительной власти и федеральными государственными учреждениями государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование включает в себя:

- разработку единых требований к проведению научно-исследовательских работ по обоснованию санитарных правил;
- контроль за проведением научно-исследовательских работ по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию;
- разработку проектов санитарных правил, экспертизу, публичное обсуждение, утверждение и опубликование санитарных правил, а также внесение изменений в санитарные правила и признание их утратившими силу;
- контроль за внедрением санитарных правил, изучение и обобщение практики их применения;
- регистрацию и систематизацию санитарных правил, формирование и ведение единой федеральной базы данных в области

государственного санитарно-эпидемиологического нормирования.

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование осуществляется в соответствии с положением «О государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утвержденным Правительством Российской Федерации от 24 июля 2000 г. № 554 «Об утверждении положения о Государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и положения о Государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утвержденным Правительством Российской Федерации.

Санитарные правила (ГН, СП, СанПиН) разрабатываются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по контролю и надзору в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, и иными органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в связи с установленной необходимостью санитарно-эпидемиологического нормирования факторов среды обитания и условий жизнедеятельности человека (статья 38 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

Проекты санитарных правил подлежат комплексной экспертизе в Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию, возглавляемой Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации.

Санитарные правила подлежат регистрации и официальному опубликованию в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Срок действия санитарных правил устанавливается при их утверждении, но не более чем на 10 лет, с возможностью его продления не более чем на 5 лет.

Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

Согласно Постановления Правительства Российской Федерации от 24 июля 2000 г. №554 «Об утверждении положения о Государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и положения о Государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» основной задачей государственного санитарно-эпидемиологического нормирования является установление санитарно-эпидемиологических требований, обеспечивающих безопасность для здоровья человека среды его обитания.

Гигиенический норматив – установленное исследованиями допустимое максимальное или минимальное количественное и/или качественное значение показателя, характеризующего тот или иной фактор среды обитания с позиций его безопасности и/или безвредности для человека.

При разработке основных принципов гигиенического нормирования ксенобиотиков в окружающей человека среде гигиеническая наука опирается на положение о том, что нарушение состояния здоровья людей, вызванное их воздействием, может возникать при наличии трех условий:

- источника поступления вредного агента в окружающую среду;
- фактора воздействия;
- восприимчивого организма.

При отсутствии одного из этих условий изменений в состоянии здоровья не произойдет.

Химические вещества, внедряемые в хозяйственную деятельность, подлежат обязательной токсикологической оценке и при необходимости гигиеническому нормированию.

Для решения вопроса о целесообразности проведения исследований по гигиеническому нормированию на первом этапе осуществляется сбор и наработка информации, необходимой и достаточной. Объем сведений, необходимых для оценки вещества, зависит от его физико-химических свойств, степени токсичности и опасности, масштабов производства, числа контактирующих с ним людей, актуальности (приоритетности) для экономики страны, распространенности в объектах окружающей среды, а также ряда других показателей, имеющих значение для оценки возможности влияния вещества на здоровье человека. На втором этапе, на основании анализа информации, определя-

ются вещества, не нуждающиеся в разработке гигиенических нормативов. На третьем этапе определяются очередность и объем исследований, необходимых для ускоренного обоснования гигиенических нормативов (ОБУВ, ОДУ, ПДК). На четвертом этапе принимается решение о разработке гигиенического норматива на основе проведения принятых токсиколого-гигиенических исследований в соответствии с методическими указаниями.

Для установления ПДК используют расчетные методы, результаты биологических экспериментов, а также материалы динамических наблюдений за состоянием здоровья лиц, подвергшихся воздействию вредных веществ.

Однако существуют вещества, не нуждающиеся в установлении гигиенических нормативов. В частности, это касается веществ, содержащихся в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, которые претерпевают быстрый процесс разложения (легко гидролизуются при контакте с влагой воздуха) с образованием продуктов гидролиза, физико-химические свойства и токсичность которых изучены и гигиенические нормативы для которых уже установлены.

К таким веществам относятся ряд металлоорганических соединений, таких как триэтилалюминий, диэтилалюминийхлорид, триизопропанолат алюминия, бис(циклопентадиенил)магния и целый ряд других. Выше перечисленные соединения являются не стабильными (период полураспада менее 1 ч) или мало стабильными веществами (период полураспада 1-24 ч).

Например, триэтилалюминий при контакте с влагой трансформируется в окружающей среде с образованием алюминий оксида, алюминий гидроксида, этана. Поэтому целесообразным является осуществлять контроль:

- оксида алюминия

в воздухе рабочей зоны ПДК с.с. 6 мг/м³, аэрозоль, 4 класс опасности, Ф – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия;

в атмосферном воздухе населенных мест ПДК с.с. 0,01 мг/м³, рез., 2 класс опасности (в пересчете на алюминий);

в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования ПДК алюминия 0,2 (0,5) мг/л, орг. мутн., 3 класс опасности (величина, указанная в скобках, может быть установлена Главным государственным санитарным врачом по соответствующей территории для конкретной системы водоснабжения);

- этана в воздухе рабочей зоны ПДК м.р. 900 мг/м³, с.с. 300 мг/м³, пары, 4 класс опасности (углеводороды алифатические предельные C1-10 /в пересчете на углерод/).

Бис(циклопентадиенил)магния является нестабильным веществом, период полураспада составляет < 1 часа, при взаимодействии с кислородом воздуха образуется магний оксид, магний гидроксид, циклопентадиен, водород, поэтому следует осуществлять контроль:

- магний оксида

в атмосферном воздухе населенных мест ПДК м.р. 0,4 мг/м³, с.с. 0,05 мг/м³, рез., 3 класс опасности;

в воздухе рабочей зоны ПДК 4 мг/м³, аэрозоль, 4 класс опасности;

- магния в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования ПДК 50 мг/л, орг. привк., 3 класс опасности;

- циклопентадиена

в атмосферном воздухе населенных мест ОБУВ 0,05 мг/м³,

в воздухе рабочей зоны ПДК 5 мг/м³, пары, 3 класс опасности.

Для целого ряда загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, воздухе рабочей зоны, воде водных объектов имеются групповые гигиенические нормативы, которые устанавливаются для соединений, токсичность которых зависит от одного и того же химического элемента либо для веществ, сопоставимых по физико-химическим свойствам, молекулярной структуре и биологическому действию.

В атмосферном воздухе населенных мест это такие вещества, как:

Алканы C12-19 /в пересчете на C/,

Марганец и его соединения /в пересчете на марганец (IV) оксид/,

Свинец и его неорганические соединения /в пересчете на свинец/

Углеводороды предельные C1-C5, C6-C10, C12-19 /в пересчете на C/ и др.

В воздухе рабочей зоны групповые нормативы имеют:

Алкил C7-9амины,

Алкил C15-20амины,

Алкил C10-16амины,

Алкилдифенилы,

Алюминий и его сплавы /в пересчете на алюминий/,

Висмут и его неорганические соединения,

Гидразин и его производные,

Кобальт и его неорганические соединения,

Красители органические фталоцианиновые,

Молибден, нерастворимые соединения,

Молибден, растворимые соединения в виде аэрозоля конденсации,

Молибден, растворимые соединения в виде пыли,

Мышьяк, неорганические соединения

(мышьяк более 40%) /по мышьяку/,

Мышьяк, неорганические соединения (мышьяк до 40%) /по мышьяку/,

Свинец и его неорганические соединения /по свинцу/,

Серебро, неорганические соединения,

Углеводороды алифатические предельные C1-10 /в пересчете на C/

и др.

Если новое вещество, не имеющее гигиенического норматива, входит в данную группу соединений, то в этом случае правомерно использование величин гигиенических нормативов, установленных для данной группы соединений.

Для первично регламентируемого вещества может быть установлен временный гигиенический норматив ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ) и ориентировочно допустимый уровень (ОДУ).

ОБУВ в воздухе рабочей зоны используются в целях надзора при проектировании производственных зданий, технологических процессов, оборудования и вентиляции, для контроля за качеством производственной среды.

ОБУВ для атмосферного воздуха населенных мест в целях разработки оздоровительных мероприятий по охране атмосферного воздуха проектируемых, реконструируемых и опытных малотоннажных производств.

ОДУ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования разрабатывается на стадии проектирования промышленных объектов и объектов гражданского строительства.

ОБУВ устанавливается сроком на 3 года.

Разработка ПДК в воздухе рабочей зоны и в объектах среды обитания человека – длительный процесс, занимающий 1-1,5 года. Стоимость работ по обоснованию величины ПДК составляет от 10 млн.руб.

Разработка ОБУВ, которая помимо экспериментальных исследований допускает использование расчетных методов по параметрам токсикометрии веществ, с помощью интерполяций и экстраполяций в рядах соединений, близких по химической структуре, физико-химическим свойствам и характеру действия. Сроки выполнения работ по научному обоснованию ОБУВ/ОДУ составляют в среднем 6-9 месяцев и стоимостью от 3,5 млн.руб.

Величина ПДК утверждается Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию только при наличии метрологически аттестованного аналитического метода контроля, обеспечивающего чувствительность метода, равную 1/2 ПДК. В отличие от ОБУВ в воздухе рабочей зоны,

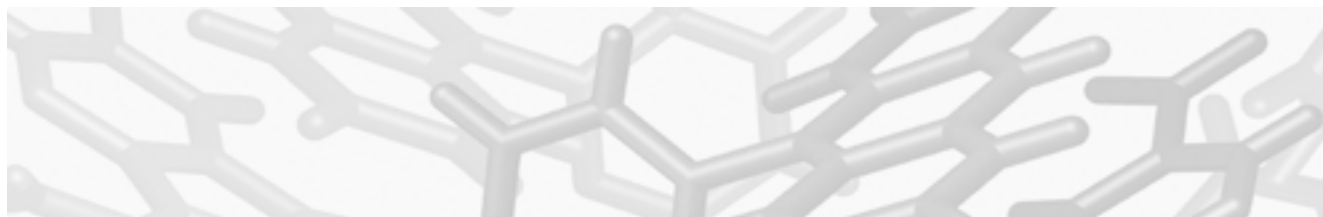
утверждение ОБУВ в атмосферном воздухе, ОДУ в воде водных объектов не требует обязательного утверждения метода аналитического контроля.

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) не осуществляет лицензирование деятельности по гигиеническому нормированию. Между тем, Комиссия по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию на основании данных, представленных организацией, планирующей

разработку ПДК/ОБУВ/ОДУ, об оснащении, профессиональной подготовке специалистов, наличии опыта в области гигиенического нормирования, выдает письмо, дающее право организации заниматься гигиеническим нормированием.

Х.Х.Хамидулина, А.С.Проскурина

ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора



РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТОКСИКАНТЫ (КЛАССИФИКАЦИЯ В СООТВЕТСТВИИ С СОГЛАСОВАННОЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ СИСТЕМОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И МАРКИРОВКИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И СМЕСЕЙ (СГС/GHS))

В целях актуализации национального перечня веществ, обладающих опасным воздействием на репродуктивную систему (СанПиН 2.2.0555-96 «Гигиенические требования к условиям труда женщин»), и гармонизации его с международными стандартами, а также унификации подходов к классификации веществ по воздействию на репродуктивную функцию организма и развивающееся потомство в соответствии с СГС, являющейся основой Технических регламентов Евразийского экономического союза для оценки опасности химической продукции, а также для разработки паспорта безопасности были проанализированы нормативные акты Европейского союза: директива ЕС № 1907/2006 REACH (Список веществ, вызывающих наибольшую озабоченность /List of Substances of Very High Concern /SVHC/) и регламент ЕС № 1272/2008 о классификации, маркировке и упаковке химических веществ и смесей (Регламент CLP /Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures/). Для оценки репродуктивной токсичности химических веществ использованы отечественные и зарубежные источники информации, среди которых

данные Автоматизированной распределенной информационно-поисковой системы ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора (АРИПС) «Опасные вещества»; EnviChem, HPVIS, NICNAS, OECD HPV, SIDS UNEP, US EPA IRIS, TOXNET, TOXLINE и Expert Publishing (ExPub), в частности ReproEXPERT. Руководствуясь принципами доказательной медицины, были отобраны химические вещества, приоритетные по воздействию на репродуктивную функцию организма и развитие плода, а также передающиеся новорожденному с молоком матери. Используя международные подходы в оценке репротоксикантов были сформированы 3 перечня химических веществ, отнесенных в соответствии с СГС к классу опасности 1 «Химические вещества, оказывающие известное или предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека» (табл. 1) и классу 2 «Химические вещества, оказывающие предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека» (табл. 2), а также перечень химических веществ, воздействующих через лактацию (табл. 3).

Таблица 1

Химические вещества, оказывающие известное или предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека (класс опасности 1 по СГС)

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Акрилонитрил (проп-2-енонитрил)	107-13-1	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции - осложнения беременности - злокачественные новообразования предстательной железы - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Ацетон (пропан-2-он)	67-64-1	1	<ul style="list-style-type: none"> - бесплодие - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - внутриутробная гипоксия - нарушение сперматогенеза - проникает через плацентарный барьер и накапливается в тканях плода - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Барий и его соединения	7440-39-3	1	<ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; - осложнения течения беременности; - внематочная беременность - эрективные расстройства у мужчин
	Бензин растворитель, топливный	8032-32-4	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - нарушение сперматогенеза самопроизвольный аборт; - нарушение гормональной функции плаценты; - осложнения родов и родоразрешения; роды мертвым плодом; - маловесный плод - гипогалактия - бесплодие; - повышенная смертность новорожденных
	Бензол (циклогексатриен)	71-43-2	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - осложнения течения беременности (токсикозы, угрожающие выкидыши); - преждевременные роды; - самопроизвольный аборт; - роды мертвым плодом; - бесплодие; - преждевременная менопауза; - повышенная смертность новорожденных; - гипогалактия - изменение структуры гонад - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Бензолдикарбоновой кислоты дипентиловый (разветвленный и линейный) эфир	84777-06-0	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Бензолдикарбоновой кислоты, ди-алкил C ₇₋₁₁ (разветвленный и линейный) эфиры	68515-42-4	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Бис(2-метоксиэтиловый) эфир	111-96-6	1B	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Бис(2-метоксиэтокси)этан (диметиловый эфир триэтиленгликоля; триглим)	112-49-2	1B	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Бифенилы полихлорированные (ПХБ)	1336-36-3	1	- осложнения течения беременности роды мертвым плодом; - врожденные пороки развития
	Бор и его соединения	7440-82-8	1	- нарушения менструальной функции; - анормальные сперматозоиды - эрективные расстройства у мужчин
	1-Бромпропан (н-пропилбромид)	106-94-5	1B	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2-Бромпропан	75-26-3	1A	- нарушение менструального цикла аменорея
	2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан (галотан; фторотан)	151-67-7	1	- самопроизвольный аборт; - врожденные пороки развития плода проникает через плацентарный барьер - отрицательное воздействие на развитие потомства
	6-втор-Бутил-2,4-динитрофенол (Диносеб)	88-85-7	1B	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Гексагидро-2Н-азепин-2-он (Капролактам; -капролактамы)	105-60-2	1	- нарушения менструальной функции; нарушение сперматогенеза осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения
	4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2Н-1-бензопиран-2-он (варфарин) (S)- 4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2-бензопиран (R)- 4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2-бензопиран	81-81-2 5543-57-7 5543-58-8	1A	- осложнения течения беременности - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Дибром-3-хлорпропан (дибромхлорпропан)	96-12-8	1A	- мужское бесплодие; - анормальные сперматозоиды; - самопроизвольный аборт; - врожденные пороки развития; - изменение соотношения полов в сторону увеличения девочек в результате нарушения деления Y-хромосомы)
	4,4'-Дихлордифенил-трихлорэтан (ДДТ)	50-29-3	1	- нарушение сперматогенеза самопроизвольный аборт; - осложнения течения беременности; преждевременные роды; - роды мертвым плодом; - осложнения родов и родоразрешения; - врожденные пороки развития; - задержка физиологического развития

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	4,4-Диметилдиоксан	766-15-4	1	- нарушения менструальной функции;
	Диметилдитиокарбамат цинка (Цирам)	137-30-4	1	- нарушения менструальной функции; - эрективные расстройства у мужчин; - самопроизвольный аборт; - нарушение сперматогенеза - врожденные пороки развития плода
	N,N-Диметилацетамид	127-19-5	1B	- отрицательное воздействие на женскую и мужскую репродуктивные системы - осложнение течения беременности - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Диметилбензол, смесь изомеров	1330-20-7	1	- нарушения менструальной функции; - нарушение сперматогенеза; - преждевременная менопауза - осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Диметилбензол (орто-Ксилол)	95-47-6		
	1,3- Диметилбензол (мета-ксилол)	108-38-3		
	1,4- Диметилбензол (пара-ксилол)	106-42-3		
	N,N-Диметилформамид (ДМФА)	68-12-2	1B	- нарушение менструальной функции - нарушение сперматогенеза; - осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - роды мертвым плодом; - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1,2-Диметоксиэтан	110-71-4	1B	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2-(2,6-Диоксо-3-пиперидинил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Талидомид; контерган)	50-35-1 (14088-68-7)	1	- врожденные пороки развития плода
	2,4-Дихлорфенил-4-нитрофенил эфир (Нитрофен)	1836-75-5	1B	- осложнения течения беременности
	2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-Д)	94-75-7	1	- анормальные сперматозоиды - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Кадмия неорганические соединения		1B	- самопроизвольный аборт; - врожденные пороки развития; - роды мертвым плодом; - злокачественное новообразование предстательной железы
	Марганец и его соединения:	7439-96-5	1	- нарушения менструальной функции - нарушение сперматогенеза - самопроизвольные аборты; - случаи недоношенности
	N-Метилацетамил	79-16-3	1B	- отрицательное воздействие на развитие потомства

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Метилбензол (толуол)	108-88-3	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - преждевременная менопауза; - проникает через плацентарный барьер - врожденные пороки развития плода;
	Метилметакрилат (метилловый эфир метакриловой кислоты; метакрилометилловый эфир)	80-62-6	1	<ul style="list-style-type: none"> - асфиксия внутриутробная; - врожденные пороки развития - нарушения менструальной функции - отрицательное воздействие на плодородность
	3-(N-Метил-2-пирролидинил) пиридин (Никотин)	54-11-5	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - самопроизвольный аборт; преждевременная менопауза; - роды мертвым плодом; - бесплодие
	Метоксиуксусная кислота	625-45-6	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодородность - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2-Метоксиэтанол	109-86-4	1B	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - бесплодие - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2-Метоксиэтилацетат	110-49-6	1B	<ul style="list-style-type: none"> - бесплодие - нарушение сперматогенеза; - отрицательное воздействие на половую функцию и плодородность - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Мышьяк и его соединения	7440-38-2	1	<ul style="list-style-type: none"> - проникает через плацентарный барьер - нарушения менструальной функции; - нарушение сперматогенеза; осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - маловесный плод - врожденные пороки развития; - преждевременная менопауза; - гипогалактия
	Никель тетракарбонил	13463-39-3	1B	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения течения беременности - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Ртуть и ее соединения	7439-97-6	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - роды мертвым плодом; - бесплодие - преждевременная менопауза; - аномальные сперматозоиды; - задержка физиологического развития; - патология ЦНС у детей (микроцефалия, поражение нейронов головного мозга, умственная отсталость); - задержка психомоторного развития - неврологические расстройства у детей

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Свинец и его соединения	7439-92-1	1A	<ul style="list-style-type: none"> - проникает через плацентарный барьер; - отрицательное воздействие на мужскую и женскую половую функцию - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на плодородность - преждевременные роды - выкидыши - внутриутробная смертность плода - врожденные аномалии развития плода - нарушения развития плода
	Селен и его соединения	7782-49-2	1	<ul style="list-style-type: none"> - проникает через плацентарный барьер - аномальные сперматозоиды; - осложнения течения беременности - врожденные пороки развития плода;
	Стирол (винилбензол)	100-42-5	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - нарушение сперматогенеза; - осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - гипогалактия; - дисфункция яичников - врожденные пороки развития плода
	Сурьма и ее соединения	7440-36-0	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - самопроизвольный аборт; - гипогалактия; - задержка физиологического развития плодов - нарушение половой функции у мужчин; - нарушение сперматогенеза
	Таллий и его соединения	7440-28-0	1	<ul style="list-style-type: none"> - врожденные пороки развития плода; - нарушение сперматогенеза
	Тетраметилтиурам дисульфид (Тирам)	137-26-8	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - изменение соотношения полов (в сторону увеличения рождения девочек) - нарушение сперматогенеза; - врожденные пороки развития плода
	Тетрахлорметан (углерода тетрахлорид; Углерод четыреххлористый)	56-23-5	1	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на мужскую половую систему - нарушение течения беременности - врожденные пороки развития плода; - новообразования матки
	2,4,6-Тринитротолуол	118-96-7	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - преждевременная менопауза; - роды мертвым плодом; - воздействие на мужскую репродуктивную систему
	1,2,3-Трихлорпропан	96-18-4	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на плодородность
	Уайт-спирит	8052-41-3	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - нарушение и осложнение течения беременности; - самопроизвольный аборт;

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Углерода оксид	630-08-0	1A	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - осложнения течения беременности; - осложнения родов и родоразрешения; <ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; - внутриутробная гибель плода; - эрективные расстройства у мужчин; <ul style="list-style-type: none"> - мужское бесплодие - врожденные пороки развития; <ul style="list-style-type: none"> - роды мертвым плодом; - гипогалактия
	Фенол (карболовая кислота)	108-95-2	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; преждевременная менопауза; - изменение соотношения полов в потомстве
	Формальдегид	50-00-0	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - самопроизвольный аборт; - осложнения родов и родоразрешения; - задержка физиологического развития - осложнения течения беременности; - врожденные пороки развития плода - нарушение сперматогенеза
	Формаид	75-12-7	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Фталаты			<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Бензилбутилфталат	85-68-7	1B	
	Бис(2-метоксиэтил)фталат	117-82-8	1B	
	Бис (2-этилгексил)-фталат	117-81-7	1B	
	Дибутилфталат	84-74-2	1B	
	Дидодецилфталат	2432-90-8	-	
	Диизопентилфталат	605-50-5	1B	
	Диметилфталат	131-11-3	-	
	Дипентилфталат	131-18-0	1B	
	Диэтилфталат	84-66-2		
	Хлорметан (хлористый метил)	74-87-3	1	<ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; осложнения течения беременности - нарушение сперматогенеза - врожденные пороки развития плода
	2-Хлорбута-1,3-диен (хлоропрен)	126-99-8	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; <ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; - внутриутробная гибель плода; - эрективные расстройства у мужчин; <ul style="list-style-type: none"> - мужское бесплодие - врожденные пороки развития; <ul style="list-style-type: none"> - роды мертвым плодом; - гипогалактия - злокачественные новообразования гонад
	Хлорэтилен (хлорэтен, хлорвинил, винилхлорид)	75-01-4	1	<ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; - роды мертвым плодом; - врожденные пороки развития; - аномальные сперматозоиды; - сниженное сексуальное влечение

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Подкласс	Основные виды нарушений
	Хроматы, бихроматы		1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	1-Хлор-2,3-эпоксипропан (Эпихлоргидрин; 2-хлорпропилен оксид; хлорметилоксиран)	106-89-8	1	<ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; осложнения течения беременности нарушение сперматогенеза
	Эстрогены: эстрон (I) ³ ; эстрадиол (II); этинилэстрадиол; эстрадиола пропионат; синестрол; фосфэстрол; диэтилстильбестрол ксеноэстроген п-нонилфенол и их гомологи	- 53-16-7 57-63-6 - - -	1	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения менструальной функции; - снижение сексуальной активности у мужчин; - гинекомастии у мужчин; - новообразования половых органов у потомства; - аномалии развития половых органов; злокачественные новообразования матки
	Этанол (этиловый спирт)	64-17-5	1	<ul style="list-style-type: none"> - гинекомастия у мужчин; - импотенция; - нарушение продукции тестостерона; - нарушения менструальной функции; - снижение либидо у женщин; - осложнения течения беременности; - физическая и умственная неполноценность потомства; - повышенная детская смертность в первые 2 года жизни; - малая масса тела новорожденных; - врожденные уродства (косоглазие, врожденные пороки сердца, нарушения строения гениталий); - врожденный алкогольный синдром (физическая и умственная неполноценность развития в сочетании с микроцефалией, двигательными расстройствами, уродствами лицевого черепа и конечностей)
	3-Этил-2-метил-2-(3-метилбутил)-1,3-оксазолидин	143860-04-2	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость
	2-Этоксизэтанол (моноэтиловый эфир этиленгликоля; этиленгликоль этиловый эфир)	110-80-5	1B	<ul style="list-style-type: none"> - бесплодие - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2-Этоксизэтилацетат	111-15-9	1B	<ul style="list-style-type: none"> - отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Эпоксизэтан (оксиран, оксид этилена)	75-21-8	1	<ul style="list-style-type: none"> - самопроизвольный аборт; - нарушение сперматогенеза - осложнения течения беременности - врожденные пороки развития плода

Таблица 2

Химические вещества, оказывающие предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию человека (класс 2 по СГС).

№ п/п	Наименование вещества	CAS №	Основные виды нарушений
	Акриламид	79-06-1	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Бериллий и его соединения	7440-41-7	- нарушения менструальной функции; - поражения плода - осложнения течения беременности
	Бисфенол А (4,4'-изопропилиден дифенол)	80-05-7	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - нарушения менструальной функции; - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	2,5-Гександион	110-13-4	- бесплодие
	Гидрофторид (в пересчете на фтор) / плавиковая кислота	7664-39-3	- осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - самопроизвольный аборт; - роды мертвым плодом; - бесплодие
	Гептахлор (1,4,5,6,7,8,8-гептахлор-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метано-1Н-инден)	76-44-8	- осложнения течения беременности - осложнения родов и родоразрешения; - гипогалактия
	Гидразин и его производные	302-01-2	- нарушения менструальной функции; - осложнения течения беременности - врожденные пороки развития плода
	2,4-Динитротолуол	121-14-2	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость
	1,4-Диоксан (диоксан)	123-91-1	- нарушения менструальной функции; - дисфункция яичников
	Кадмий	7440-43-9	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Кадмий оксид	1306-19-0	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость - отрицательное воздействие на развитие потомства
	4,4'-Оксидианилин	101-80-4	- отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость
	Трихлорэтилен	79-01-6	- осложнения течения беременности - нарушение сперматогенеза; - врожденные пороки развития плода
	Углерода дисульфид (сероуглерод)	75-15-0	- нарушения менструальной функции; - осложнения течения беременности; - преждевременная менопауза; - проникает через плацентарный барьер, накапливаясь в нейроэпителии плода - нарушение сперматогенеза - отрицательное воздействие на развитие потомства
	Фосфор (красный; белый, желтый); дифосфор пентахлорид; фосфор трихлорид; фосфорилхлорид;	7723-14-0 10026-13-8 7719-12-2 10294-56-1	- осложнения течения беременности - изменения мужской репродуктивной системы - нарушение сперматогенеза
	Хром (VI) триоксид	1333-82-0	- злокачественное новообразование предстательной железы - нарушение сперматогенеза - осложнение течения беременности - повреждение наследственного аппарата сперматозоидов и снижение их оплодотворяющей способности - отрицательное воздействие на развитие потомства

Таблица 3

Химические вещества, оказывающие воздействие на лактацию или через нее

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Основное воздействие на грудного ребенка
	гамма-1,2,3,4,5,6-Гексахлорциклогексан (Линдан)	58-89-9	Пестицид	Неврологические, гематологические изменения, гепатотоксичность, изменения надпочечников
	Додекахлорпентацикло-[5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8)]-декан (Мирекс)	2385-85-5	Пестицид и промышленный химикат	Неврологические изменения; депонирование в жировой ткани; развитие катаракты
	2,3,5-Тетрабром-4-(2-бромфенокси)бензол (пентабромдифениловый эфир)	32534-81-9	Промышленный химикат	Нейрогенетическая токсичность; воздействие на щитовидную железу
	Хлоралканы С14-17 (хлорированные парафины С14-17)	85535-85-9	Промышленный химикат	Гепатотоксичность; воздействие на эндокринную систему
	Гексабромциклододекан	25637-99-4	Промышленный химикат	Нейротоксичность; нарушения функции эндокринной системы; депонирование в крови, плазме и жировой ткани
	1,2,5,6,9,10- Гексабромциклододекан	3194-55-6		
	2,4,-Дихлор-альфа-(пиримидин-5-ил) бензгидриловый спирт (Фенаримол)	60168-88-9	Пестицид	Нейротоксичность; кардиотоксичность; гепатотоксичность; изменения почек, надпочечников
	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфовая кислота (Перфтороктансульфовая кислота)	1763-23-1	Промышленный химикат	Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, иммунотоксичность; нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат калия (Перфтороктансульфонат калия)	2795-39-3		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8 - Гептадекафтороктан- 1-сульфонат диэтанолamina (Перфтороктансульфонат диэтанолamina)	70225-14-8		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан-1-сульфонат аммония (Перфтороктансульфонат аммония)	29081-56-9		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Гептадекафтороктан- 1-сульфонат лития (Перфтороктансульфонат лития)	29457-72-5		Нарушение нервно-психического развития; гепатотоксичность, нарушение липидного обмена; эндокринные нарушения
	2-(4-этоксифенил)-2-метилпропил 3-феноксibenзиловый эфир (Этофенпрокс)	80844-07-1	Пестицид	Изменение печени, почек, надпочечников, крови

Таблица 3 (продолжение)

Химические вещества, оказывающие воздействие на лактацию или через нее

№	Наименование вещества	CAS №	Область применения	Основное воздействие на грудного ребенка
	Пентадекафтороктаноат аммония	3825-26-1	Промышленный химикат	Гепатотоксичность; нарушения функции почек, селезенки; изменения крови; эндокринные нарушения
	Пентадекафтороктановая кислота	335-67-1		Нейротоксичность; гепатотоксичность; эндокринные нарушения; нарушение минерального и липидного обмена; изменения крови
	1-(4-(2-хлор-альфа, альфа,альфа-трифтор-пара-толилокси)-2-фторфенил)-3-(2,6-дифторбензолил)мочевина (Флуфеноксурон)	101463-69-8	Пестицид	Депонирование в жировой ткани; гепатотоксичность; изменения почек и крови

Х.Х.Хамидулина, Е.В.Дорофеева
ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора

