

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



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

№ 3 (162), 2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Х.Х. Хамидулина СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	2	Kh.Kh. Khamidulina FROM THE EDITOR-IN-CHIEF.....	2
Х.Х. Хамидулина, А.С. Проскурина О МЕРАХ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЦИАНОТОКСИНОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ ПУТЕМ РЕГУЛИРОВАНИЯ ФОСФАТОВ В СОСТАВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МОЮЩИХ СРЕДСТВ.....	3	Kh. Kh. Khamidulina, A.S. Proskurina ABOUT MEASURES TO REDUCE THE RISK OF CYANOTOXINS EXPOSURE TO THE HEALTH OF POPULATION BY REGULATING PHOSPHATES IN SYNTHETIC DETERGENTS.....	3
Н.А. Илюшина, Ю.А. Ревазова ГЕНОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕСЕЙ ПЕСТИЦИДОВ.....	9	N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova GENOTOXIC ACTIVITY OF THE PESTICIDE MIXTURES.....	9
А.М. Фомин ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕМОСОРБЕНТА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ АМИТРИПТИЛИНОМ И ЦИКЛОДОЛОМ.....	14	A.M. Fomin EFFICIENCY OF NEW HEMOSORBENT IN ACUTE AMITRIPTYLINE AND CYCLODOL POISONING.....	14
□ Экологическая токсикология Г.А. Даллакян СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ШУНГИТА НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ЦИАНОБАКТЕРИИ.....	19	□ Ecotoxicology G.A. Dallakyan COMBINED EFFECT OF REACTIVE OXYGEN FORMS AND SHUNGITE ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CYANOBACTERIA.....	19
□ Конкурс научных работ молодых ученых и специалистов П.Г. Толкач ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИХЛОРАНГИДРИДА УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ.....	26	□ Конкурс научных работ молодых ученых и специалистов P.G. Tolkach STUDY OF THE MECHANISM OF PULMONOTOXICOLOGICAL ACTION OF CARBONYL DICHLORIDE.....	26
А.М. Игнатова, М.А. Землянова БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ.....	33	A.M. Ignatova, M.A. Zemlyanova BIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ALUMINUM OXIDE MICRO- AND NANOPARTICLES ON THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS IN CONDITIONS OF ACUTE TOXICITY.....	33
□ Химическая безопасность Е.В. Тарасова ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ЕС В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПЕСТИЦИДОВ.....	41	□ Chemical Safety E.V. Tarasova MAIN DIRECTIONS OF EU LEGISLATION DEVELOPMENT IN THE FIELD OF PESTICIDES REGULATION.....	41
Х.Х. Хамидулина, Рабикова ЗЕЛЕННЫЕ ПЕСТИЦИДЫ (ПРЕИМУЩЕСТВА И ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ).....	53	Kh.Kh. Khamidulina, D.N. Rabikova GREEN PESTICIDES (ADVANTAGES AND PROBLEMS OF IMPLEMENTATION).....	53
□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ А.В. Истомин, Л.А. Румянцева, О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ОРГАНОМИНЕРАЛЬНОГО МИКРОУДОБРЕНИЯ.....	57	□ News on toxicity and hazard of chemical and biological substances A.V. Istomin, L.A. Rumyantseva, O.V. Vetrova, I.G. Mikhailov TOXICOLOGICAL HAZARD ASSESSMENT OF A NEW COMPLEX ORGANOMINERAL MICROFERTILIZER.....	57
□ Съезды, конференции, совещания, семинары СЕССИЯ «ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ GXP В ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ ПЕСТИЦИДЫ» НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ GXP КАК ГАРАНТИЯ БЕЗОПАСНОСТИ».....	62	□ Congresses, Conferences, Meetings, Seminars SESSION «CONTINUITY AND CONSISTENCY OF GXP IN CHEMICAL PRODUCTS INCLUDING PESTICIDES» OF THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCES «CONTINUITY AND CONSISTENCY OF GXP AS A GUARANTEE OF SAFETY».....	62
□ Юбилейные даты РАКИТСКИЙ ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ.....	64	□ Anniversary RAKITSKIY VALERY NIKOLAEVICH.....	64

Уважаемые авторы журнала!

С 01.06.2020 г. редакция журнала «Токсикологический вестник» перешла в формат работы электронной редакции. Это означает полную автоматизацию деятельности редакции при подготовке журнала к изданию.

Редакционная система позволяет редакции журнала «Токсикологический вестник»:

- принимать от автора статьи, включая лицензионный договор и дополнительные материалы, сведения об авторах, необходимые метаданные;
- вести переписку с автором на всех этапах редакторского цикла с сохранением истории;
- вести учет всех этапов редакторского цикла;
- контролировать процесс отправки статьи на рецензию, сроков рецензирования, автоматически высылать напоминание;
- сохранять все версии файлов, относящихся к данной статье;
- информировать автора о том, на каком этапе редакторского цикла находится его статья, сохранять в его личном кабинете все присланные файлы, файлы, отправленные редакцией, переписку с редакцией;
- видеть список статей с информацией об этапе готовности статьи;
- формировать задачи для редакторов, авторов, рецензентов: показывать, что сделано, а что еще предстоит сделать;
- получать в наглядном виде всю историю работы со статьей;
- готовые письма-уведомления для авторов и рецензентов, автоматизация
- извещений участников редакторского процесса – редакторов, авторов, рецензентов о поступлении материала, передаче на рецензирование, получении рецензии и т.п.;
- при необходимости – создавать шаблон рецензии и отправлять его рецензенту вместе с рецензируемой статьей;
- обзор всего редакторского портфеля с возможностью выборки по этапу готовности;
- просмотр истории работы с каждым рецензентом;
- вести базу рецензентов;
- возможность быстро найти всю историю работы со статьей по прошествии нескольких лет;
- формировать номер журнала.

Редакционная система дает рецензентам:

- возможность активно участвовать в редакционном процессе на этапе рецензирования статьи, отслеживать статус статьи после регистрации в системе администратором в роли «рецензента»;
- извещать свое согласие на рецензирование конкретной работы;
- возможность видеть этапы рецензирования, объем своей работы и сроки выполнения работы;
- оценивать статью с использованием стандартных формулировок, шаблонов;
- получать оценку своей работы со стороны редактора и участвовать в рейтинге рецензентов;
- получать комментарии от редактора по всем действиям по статье;
- получать редакционные новости на почту через систему рассылок электронной редакции.

Редакционная система дает авторам:

- возможность активно участвовать в процессе редакции своей статьи, отслеживать статус своей работы после регистрации на сайте журнала с минимальными требованиями (имя, фамилия, логин, пароль, e-mail) и получения в системе роли «читателя» и «автора»;
- поддерживать свою научную репутацию путем автоматической проверки материалов статей системой «Антиплагиат»,
- осуществлять автоматическое присвоение индекса DOI к конкретной статье автора и размещение в базе данных Crossref, что является обязательным элементом и стандартом современных научных публикаций, обеспечивающим постоянный доступ к научной информации и учёт взаимных цитирований. Это позволяет повысить эффективность поиска; минимизировать риск потери ссылки. Если у статьи, автором которой является отечественный автор, присвоен индекс DOI, а на его работу в своем труде, опубликованном в иностранном научном журнале, сошлется зарубежный коллега, труд российского исследователя автоматически будет включен Web of Science и Scopus и у него появится собственный индекс цитируемости;
- осуществлять пошаговую загрузку с вводом метаданных статьи и отправку в электронную редакцию;
- размещать и сохранять все версии своих статей с прикрепленными материалами;
- получать решения редакции по материалам статей в системе и на электронную почту;
- получать рекомендаций от редакции по всем действиям по статье (статья принята, требуются исправления, статья отклонена);
- получать новости на почту через систему рассылок электронной редакции.

Что требуется от всех участников процесса: дисциплина и организованность всех участников процесса.

Несмотря на трудности переходного периода, редакция журнала «Токсикологический вестник» с надеждой смотрит в будущее и надеется на быстрое вовлечение в работу всех участников процесса. Для этого в личном кабинете каждого участника находится подробная инструкция по работе в системе. На все вопросы, возникающие в процессе работы будут даны консультации и предложены решения (secretary@rosreg.info, +7 499 145 60 23)

Главный редактор Х.Х. Хамидулина

О МЕРАХ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЦИАНОТОКСИНОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ ПУТЕМ РЕГУЛИРОВАНИЯ ФОСФАТОВ В СОСТАВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МОЮЩИХ СРЕДСТВ

Х.Х. Хамидулина^{1,2}, А.С. Проскурина^{1,2}

¹Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 123993, г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время все более острую значимость приобретает экологическая проблема эвтрофикации водоемов, обусловленная антропогенными факторами, и в наибольшей степени загрязнением синтетическими моющими средствами (СМС) с большим содержанием фосфора. Количество фосфора, попадающего в водоемы из СМС, составляет 95% от его общего количества. Бурное развитие водорослей и «цветение воды», приводит к росту популяции цианобактерий, способных выделять токсины, опасные для человека, в том числе гепато-, нейро- и цитотоксины.

В целях минимизации загрязнения водоемов фосфатами мировое сообщество активно заменяет фосфорсодержащие соединения в составе синтетических моющих средств на бесфосфатные. Это нашло свое отражение в предложениях Роспотребнадзора в части ужесточения требований в рамках проекта ТР ЕАЭС «О безопасности синтетических моющих средств и товаров бытовой химии» к содержанию фосфорнокислых солей в моющих средствах и установления их на уровне 0,5%. Предлагаемая величина была поддержана производителями и регуляторами в четырех государствах ЕАЭС, исключением является Республика Казахстан. Кроме того, в целях регулирования содержания цианотоксинов ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора рекомендовано установить ПДК микроцистина-LR в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воде на уровне 0,001 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 1 класс опасности.

Ключевые слова: синтетические моющие средства, фосфаты, цианобактерии, микроцистин-LR, ПДК.

Цит: Х.Х. Хамидулина, А.С. Проскурина. О мерах по снижению риска воздействия цианотоксинов на здоровье населения путем регулирования фосфатов в составе синтетических моющих средств. Токсикологический вестник. 2020; 3:3-8.

Актуальность проблемы

Широкое использование населением и отдельными отраслями промышленности синтетических моющих средств (СМС) привело к загрязнению водоемов не только различными поверхностно-активными веществами, но и фосфатами.

Основная функция фосфатов в СМС – снижение жесткости воды с целью увеличения моющей способности и усиления действия поверхностно-активных веществ (ПАВ), входящих в состав средства. Кроме того, фосфаты препятствуют образованию накипи на нагревательных элемен-

Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidya Khizbulaevna), доктор медицинских наук, директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, director@rosreg.info. ORCID:0000-0001-7319-5337

Проскурина Ангелина Сергеевна (Proskurina Angelina Sergeevna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, proskurina-as@rosreg.info

тах стиральных и посудомоечных машин, предотвращают повторное осаждение загрязнений на отмываемую поверхность. Самым распространённым видом фосфатов является триполифосфат натрия (ТПФ), входящий в рецептуры стиральных порошков.

Антропогенное загрязнение водоемов фосфором приводит к их эвтрофикации. Проблема эвтрофикации в настоящее время приобретает глобальный масштаб и вызывает широкую озабоченность. Открытие важной роли фосфора для роста растений объясняет, почему многие страны на законодательном уровне ограничили допустимое количество фосфора в сточных водах. Если раньше считалось, что морские воды менее подвержены процессам эвтрофикации, то к настоящему времени, ввиду проведения Шведским государственным агентством по надзору за химическими веществами (KemI) ряда исследований, показана важность фосфора в процессе эвтрофикации Балтийского моря. В летний период фосфор стимулирует рост сине-зеленых бактерий, что, в свою очередь, может привести к связыванию атмосферного азота и существенному увеличению его концентрации в воде. Необходимо отметить, что «биогенный элемент» азот, как и фосфор, способствует развитию процесса эвтрофикации, следствием чего является активное размножение микрофлоры в верхнем слое воды, что в свою очередь, приводит к снижению его светопрозрачности. Недостаток солнечных лучей способствует вымиранию придонных растений и прочих организмов, для которых растения являлись местом обитания. Анаэробное разложение мертвых организмов в придонном слое приводит к образованию сильных ядов, таких как фенолы и сероводород.

Помимо этого, эвтрофикация водоемов приводит к активному росту популяции цианобактерий [1,2]. В процессе своей жизнедеятельности цианобактерии способны продуцировать, накапливать и выделять в окружающую среду цианотоксины. Неконтролируемый рост популяции цианобактерий усугубляет экологическую обстановку и представляет опасность для здоровья человека.

Анализ материалов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опыта по регулированию фосфатов в синтетических моющих средствах и цианотоксинов в среде обитания человека государствами ЕС, Японией, Новой Зеландией, Южной Кореей, Бразилией и другими странами показывает обеспокоенность человечества указанными проблемами и необходимость их решения совместными усилиями.

Цианобактерии: основные группы, характеристика, распространение

Токсигенные цианобактерии распространены в водоемах многих стран мира и являются обитате-

лями как пресных, так и морских водоемов.

Чаще всего в пресных водоемах встречаются цианобактерии рода *Microcystis*. Цианобактерии родов *Microcystis*, *Anabaena*, *Oscillatoria*, *Nostoc*, *Aphanizomenon* образуют циклические пептиды, обладающие сильным гепатотоксическим действием – микроцистины. Цианобактерия *Nodularia spumigena* синтезирует сильнейший гепатотоксин – нодуларин [2]. Также микроцистины синтезируют цианобактерии родов *Cylindrospermopsis*, *Fischerella*, *Napalosphon*, *Lyngbya*, *Microcystis*, *Rivulatia* и *Synechococcus*. Известно 150 родов и 2000 видов цианобактерий. 40 видов определены как токсигенные [2].

Цианобактерии в процессе жизнедеятельности накапливают токсины. В воду они попадают после лизиса клеток. При достаточно высоких температуре и освещенности токсины могут выделяться в процессе роста цианобактерий.

Микроцистины окисляются озоном и другими сильными окислителями. Они стабильны при солнечном свете. Быстро разрушаются под действием ультрафиолетового излучения в диапазоне абсорбционного максимума. За счет циклической структуры микроцистины стабильны в природной среде. Могут выдерживать кипячение в течение нескольких часов, а также устойчивы к химическому гидролизу при pH, близкому к нейтральному. Наблюдается медленный гидролиз при температурах 21-30 °C и pH, равного 1 или 9.

Цианотоксины: воздействие на человека

Цианобактерии в процессе своей жизнедеятельности способны продуцировать токсины, известные как цианотоксины, которые могут оказывать негативное влияние на здоровье человека.

Цианотоксины обычно подразделяют на группы по характеру их токсического действия: гепатотоксины, нейротоксины, цитотоксины, дерматотоксины и внутриклеточные липополисахариды. По химической структуре токсины делятся на циклические пептиды (микроцистины и нодуларины), алкалоиды (анатоксины, сакситоксины, цилиндроспермопсин, аплисиатоксины, лингбиатооксины) и липополисахариды [2]. Среди токсинов цианобактерий микроцистины наиболее распространены в поверхностных водах и питьевой воде. 50% всех публикаций посвящены исследованию микроцистинов, 25 % - сакситоксинов и 25 % - остальным цианотоксинам [2]. Токсичность наиболее распространенных цианотоксинов приведена в таблице 1.

Основным и наиболее токсичным представителем является микроцистин-LR (рис.1)

DL₅₀ при внутрижелудочном пути поступления составляет 5 мг/кг (крысы, мыши), что позволяет отнести вещество к 1 классу опасности (чрезвычайно опасные вещества). В то же время острая токсичность при внутрибрюшинном пути посту-

Таблица 1

Токсичность наиболее распространённых цианотоксинов [2]

Токсин	Продуценты	Механизм токсического действия	LD ₅₀ *, мкг/кг
Микроцистин LR	Microcystis, Oscillatoria (Planktothrix), Anabaena, Nostoc, Phormidium и др.	Гепатотоксины, ингибиторы эукариотических протеинфосфатаз 1 и 2А	50
Микроцистин RR			1000
Нодуларин			30-50
Анатоксин-а	Anabaena, Aphanizamenon, Oscillatoria (Planktothrix)	Нейротоксины, ингибиторы ацетилхолинэстеразы	375
Гомоанатоксин-а			250
Анатоксин-а(s)			20
Сакситоксин	Anabaena, Aphanizamenon, Cyndrospermopsis, Lyngbya, Planktothrix	Нейротоксины, блокируют потенциалозависимые натриевые каналы	10
Цилиндроспермопсин	Anabaena, Aphanizamenon, Cyndrospermopsis, Umezakia	Цитотоксины, гепатотоксины, нейротоксины, ингибируют синтез белка	200
Аплисиатоксин	Lyngbya, Oscillatoria (Planktothrix), Schizothrix	Цитотоксины, активируют протеинкиназу	100
Лингбиатоксин	Lyngbya, Oscillatoria (Planktothrix), Schizothrix		250

Примечание: *- внутрибрюшинный путь поступления

пления значительно выше (DL₅₀ 0,05 мг/кг), что объясняется низкой проницаемостью слизистой оболочки желудка и кишечника [4,9].

Опасность для человека цианотоксины представляют в связи с возможностью попадать в организм во время купания, а также с питьевой водой. Токсическое действие микроцистинов на организм человека характеризуется ингибированием внутриклеточных ферментативных процессов, следствием чего является нарушение регуляции многих клеточных функций. Попадая в печень, микроцистины оказывают гепатотоксическое действие, в зависимости от дозы происходит лизис клеток и апоптоз. Смерть наступает в результате растворения структуры клеток печени и внутрипеченочного скопления крови, что приводит к геморрагическому шоку. Дозы, не являющиеся летальными, могут привести к смерти людей от печеночной недостаточности через несколько месяцев после первоначального воздействия микроцистина [8].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) нет четких доказательств того, что микроцистины являются мутагенными на культурах клеток млекопитающих или человека. Однако другие данные указывают на то, что они модулируют экспрессию онкогенов, влияют на деление, выживание клеток и апоптоз, вызывают ингибирование репарации ДНК.

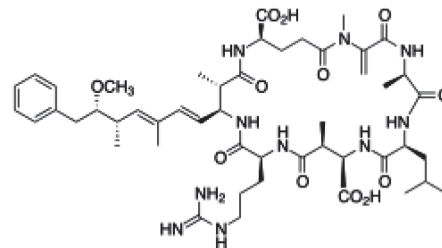


Рис. 1. Структурная формула микроцистин-LR

В трех экспериментах на крысах микроцистин-LR стимулировал предраковые заболевания печени. В исследовании, проведенном на мышах, микроцистины стимулировали возникновение предопухолевых очагов в толстом кишечнике, а субхроническое исследование с микроцистином-LR привело к образованию стойких неопластических узлов в печени. Имеются убедительные доказательства в пользу вероятного механизма промоции опухолей печени. По классификации МАИР микроцистин-LR отнесен в группу 2Б (возможно канцерогенные для человека) [8].

Подходы к нормированию микроцистина в воде

ВОЗ рекомендован норматив по содержанию микроцистина-LR в питьевой воде на уровне 1 мкг/л. В настоящее время норматив принят в 22

государствах. В частности, рядом стран: Чешской Республикой, Францией, Японией, Кореей, Новой Зеландией, Норвегией, Польшей, Бразилией, Испанией приняты рекомендации ВОЗ по содержанию в питьевой воде микроцистина-LR не более 1 мкг/л (табл. 2). В Бразилии дополнительно приняты нормы по содержанию цилиндроспермопсина (не более 15 мкг/л) и сакситоксинов (не более 3 мкг/л) [4].

Исследования, проведенные в США, показали, что, несмотря на широкое распространение цианотоксинов в поверхностных водах, случаи превышения установленной нормы на их содержание в питьевой воде носят единичный характер [4].

В России нормы на содержание цианотоксинов в питьевой воде не были приняты до недавнего времени, несмотря на то, что имеется достаточно оснований для этого [5,6]. Принимая во внимание мировую практику, рекомендации ВОЗ, а также отечественный опыт обоснования и гармонизации гигиенических нормативов ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора рекомендовано установить ПДК микроцистина-LR в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воде на уровне 0,001 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 1 класс опасности. К настоящему времени норматив внесен в проект ГН «Гигиенические нормативы факторов среды обитания».

Очистка воды от цианотоксинов

Авторы [4] считают, что современные методы очистки питьевой воды эффективно позволяют удалять как цианобактерии, так и цианотоксины. При этом имеется риск образования побочных продуктов при озонировании недостаточным количеством озона.

Произвести очистку воды от цианобактерий и цианотоксинов можно с помощью адсорбции, фотолиза, хлорирования, озонирования, электрохимического окисления, обработки воды ультразвуком и внесения в воду ClO_2 , $KMnO_4$, H_2O_2 , $CuSO_4$, однако, несмотря на некоторые до-

стоинства методов, они дороги и сложны в исполнении. Применение химических реагентов оказывает негативное экологическое воздействие, а также приводит к лизису клеток и высвобождению токсинов в среду [2].

Одновременно встречается информация, что микроцистин достаточно устойчив к кипячению, УФ-облучению и хлорированию воды. Кроме того, вследствие малого размера молекул микроцистин не задерживается фильтрами [5].

В последние годы активное развитие получили исследования биodeградации цианотоксинов. Микроцистины могут быть включены в метаболизм бактерий и использованы в качестве источника углерода и азота. В настоящее время известны бактерии-деструкторы токсинов родов *Arthrobacter*, *Bordatella*, *Brevibacterium*, *Burkholderia*, *Methylobacillum*, *Morganella*, *Novosphingobium*, *Paucibacter*, *Poteroochomonas*, *Spingopyxis*, *Stenotrophomonas*. Данный метод борьбы считается перспективным для удаления цианотоксинов из воды и природных источников, однако его применение сдерживает недостаточное количество информации [2].

Гибели цианобактерий и снижению токсичности воды способствуют вирусы. Большинство видов вирусов-цианофагов содержится в океанах. В пресных водах их содержится порядка 40 видов [2]. Однако уже сейчас известно, что в природной среде происходит быстрая селекция резистентных к вирусам фенотипов цианобактерий [2].

Регулирование фосфатов в СМС. Международные подходы

Результаты исследований показывают, что количество фосфора, попадающего в водоемы из СМС, составляет 95% от общего, в то время как из удобрений, вносимых в почву при сельскохозяйственной деятельности, попадает всего 5 % [13]. В этой связи международное сообщество консолидирует свои усилия по их регулированию. Одним из основных направлений деятельности по регулированию опасных химических веществ является их замена более безопасными аналогами, что созвучно глобальным задачам Стратегического подхода к международному

Таблица 2

Предельно допустимые значения микроцистина-LR в питьевой воде в различных странах [6]

Страна	Нормативный уровень, мкг/л
Аргентина, Бразилия, Китай, Чешская Республика, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Италия, Япония, Корея, Нидерланды, Норвегия, Новая Зеландия, Польша, Южная Африка, Испания, Сингапур, Турция, Уругвай	1,0
Австралия	1,3
Канада	1,5

регулированию химических веществ (SAICM/СПМРХВ).

Известно [6], что широко используемый в составе стиральных порошков триполифосфат натрия (ТПФ), может быть заменен другими веществами, не содержащими фосфор. Это могут быть не только индивидуальные вещества, но и смеси с другими компонентами, часто называемые системами.

Второй по значимости после ТПФ является система, представляющая собой смесь цеолита А с поликарбонатовыми кислотами и карбонатом натрия. Цеолит А образует осадок при очистке сточных вод, однако, считается, что его количество сопоставимо с осадком при утилизации ТПФ. Цеолит А нетоксичен для человека и водных объектов, доступен к добыче по низкой цене, по опыту стран ЕС не несет существенных различий в себестоимости продукции, а потому был признан подходящей альтернативой ТПФ.

Третьей системой являются цитраты. Они могут обеспечить уровень моющих свойств, аналогичный ТПФ, при его втрое меньшей концентрации. Поскольку стоимость импортного цитрата натрия высока, в России разработан и зарегистрирован патент на получение лимонной кислоты и выделение цитрата натрия, который по заявлению авторов будет более выгоден в финансово-экономическом плане [10].

Четвертая система основана на нитрилоуксусной кислоте, однако, не используется на практике из-за опасений по поводу токсичности.

Крупные производители, такие как ООО «Хенкель Рус», «Reckitt Benckiser (Рекит Бенкизер)», «Procter & Gamble (Проктер энд Гэмбл)» производят бесфосфатные синтетические моющие средства.

Регулирование содержания фосфатов в СМС в Российской Федерации

Проблема эвтрофикации водоемов в последние десятилетия приобрела глобальный масштаб, что вызывает озабоченность во многих странах мира, и Россия не исключение. В 2016 г. наиболее остро ситуация обстоит с состоянием Южноуральского водохранилища в Челябинской области, реки Дон и Цимлянское водохранилища, являющихся источниками водоснабжения и зонами рекреации для целого ряда крупных населенных пунктов. Указанная ситуация требует разработки комплекса мер, одной из которых и является ограни-

чение использования фосфатсодержащих СМС.

Сокращение применения ТПФ в России невозможно без его законодательного ограничения, учитывая высокую эффективность и низкую стоимость в сравнении с заменителями. В настоящее время требования к СМС установлены в соответствии с «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденными Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299, которые легли в основу Технического Регламента Евразийского Экономического Союза «О безопасности синтетических моющих средств и товаров бытовой химии», вступающего в силу в ближайшее время. Предусмотренные в нем значения содержания фосфорнокислых солей достаточно высоки (в моющих средствах (средствах для стирки) в пересчете на пятиокись фосфора (P_2O_5) - не более 17%, в средствах, содержащих фосфаты (кроме водосмягчающих средств) - не более 30%). В связи с чем Роспотребнадзором предложено внесение изменений в проект Технического регламента в части ужесточения требований к содержанию фосфорнокислых солей в моющих средствах и установления их на уровне 0,5%. Предлагаемая величина была поддержана производителями и регуляторами в четырех государствах ЕАЭС, за исключением Республики Казахстан.

В Российской Федерации вопросу развития и совершенствования системы водоподготовки уделялось и уделяется много внимания в рамках ФЦП «Чистая вода» (2011-2017 гг., Национального проекта «Экология» (2018-2024 гг)). Повышение качества питьевой воды для населения, в том числе для жителей населенных пунктов, не оборудованных современными системами централизованного водоснабжения- является первоочередной задачей на национальном уровне. Поэтому проблема совершенствования систем водоочистки требует комплексного подхода к решению: это, прежде всего минимизация внесения загрязнителей в водоемы, а также модернизация традиционных методов и внедрение новых технологий с учетом современных тенденций и мирового опыта. Все это позволит сохранить природные ресурсы, здоровье населения и экосистему нашей страны и планеты в целом [11].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов Е.Е. Пути поступления фосфора в водохранилища волжского бассейна. Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. 2014. -Т.23, №2 - С. 4-13.

2. Поляк Ю.М., Сухаревич В.И. Токсич-

генные цианобактерии: распространение, регуляция синтеза токсинов, способы их деструкции // Вода: химия и экология. - 2017. - № 11. - с. 125-139.

3. Петрякова О.Д., Гудач М.В. Оценка

преимуществ кавитационного обеззараживания и разработка кавитационного устройства нового типа. Вестник Волжского университета им. В.Н. Татищева. 2011, №12, С.163-168.

4. Калининкова Т.Б., Гайнутдинов М.Х.,

Шагидуллин Р.Р. Цианотоксины - Потенциальная опасность для пресноводных экосистем и здоровья человека. Российский журнал прикладной экологии. № 2 (10), 2017. С.3-19.

5. Сорокинина Е.Г. Сине-зеленая

угроза. Наука из первых рук. №6 (36), 2010. С.22-27

6. Егорова Н.А., Кузь Н.В., Синицына О.О. Материалы к обоснованию гигиенического норматива микроцистина-LR в воде водных объектов. Гигиена и санитария. 2018, 97 (11), С. 1046-1052.

7. Glennie E.B., Littlejohn C., Gendebien A. EU ENVIRONMENT DIRECTORATE PHOSPHATES AND ALTERNATIVE DETERGENT BUILDERS

Report No.: UC 4011, 2002 г.

8. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS. Volume 94, 2010. Lyon, France. P. 329-412.

9. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2020.

10. Финогенова Т.В., Самойленко В.А.,

Арзуманов Е.Н., Мельников В.А. Штамм дрожжей *Yarrowia lipolytica* - продуцент лимонной кислоты, способ получения лимонной кислоты и способ выделения цитрата натрия. Патент РФ 2090611 от 20 сентября 1997 г.

11. Стрелков К.Е., Лушкин И.А., Филенков В.М.. Причины и последствия цветения водоисточников, используемых для целей хозяйственно-питьевого водоснабжения. Вестник НГИЭИ, 2014. С.79-84.

12. Хамидулина Х.Х., Щербаков П.А. Развитие «зеленой» химии в рамках Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ/SAICM). Токсикологический вестник. 2017; №5; 50-55.

13. Мельников В.А.. Преступная индустрия изготовителям вредоносных стиральных порошков. «Промышленные ведомости», 2011. № 11-12.

REFERENCES:

1. Baranov E.E. Ways of phosphorus intake to reservoirs of the Volga basin. Samara Region: problems of regional and global ecology. 2014. - Vol. 23, No. 2 -Pp. 4-13 (in Russian).

2. Polyak Yu.M., Sukharevich V.I. Toxigenic cyanobacteria: distribution, regulation of toxin synthesis, methods of their destruction. Water: chemistry and ecology. 2017. - No. 11. - Pp. 125-139 (in Russian).

3. Petryakova O.D., Gudach M.V. Evaluation of the advantages of cavitation decontamination and development of a new type of cavitation device. Bulletin of the V.N. Tatishchev Volga State University. 2011. - No. 12. - Pp. 163-168 (in Russian).

4. Kalinnikova T.B., Gainutdinov M.Kh., Shagidullin R.R. Cyanotoxins-potential danger for freshwater ecosystems and human health. Russian journal of applied ecology. 2017. - No. 2 (10). Pp. 3-19 (in Russian).

5. Sorokovikova E.G. Blue-green threat. First-hand science. 2010. - No. 6 (36). Pp. 22-27 (in Russian).

6. Egorova N.A., Kuz N.V., Sinitsyna O.O. Materials for substantiating the hygienic standard of microcystin-LR in water of water bodies. Hygiene and sanitation. 2018. - Vol. 97 (11), Pp. 1046-1052 (in Russian).

7. Glennie E.B., Littlejohn C., Gendebien A. EU ENVIRONMENT DIRECTORATE PHOSPHATES AND ALTERNATIVE

DETERGENT BUILDERS Report No.: UC 4011, June 2002.

8. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS. Volume 94, 2010. Lyon, France. Pp. 329-412.

9. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2020.

10. Finogenova T.V., Samoylenko V.A., Arzumanov E.N., Melnikov V.A. The *Yarrowia lipolytica* yeast strain is a producer of citric acid, a method for producing citric acid, and a method for isolating sodium citrate.

Russian patent 2090611 dated September 20, 1997 (in Russian).

11. Strelkov K.E., Lushkin I.A., Filenkov V.M. Causes and consequences of blooming water sources used for drinking water supply. Bulletin of NGIEI, 2014. Pp. 79-84 (in Russian).

12. Khamidulina Kh.Kh., Shcherbakov P.A. Development of "green" chemistry in the framework of the Strategic approach to international chemicals management (SAICM). Toxicological Review. 2017. - No. 5. Pp. 50-55 (in Russian).

13. Melnikov V.A. Criminal indulgence for manufacturers of harmful washing powders. Industrial Statements. 2011. No. 11-12 (in Russian).

Kh. Kh. Khamidulina^{1,2}, A.S. Proskurina^{1,2}

ABOUT MEASURES TO REDUCE THE RISK OF CYANOTOXINS EXPOSURE TO THE HEALTH OF POPULATION BY REGULATING PHOSPHATES IN SYNTHETIC DETERGENTS

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 123993, Moscow, Russian Federation

Currently, the environmental problem of the eutrophication of water bodies caused by anthropogenic factors and to the greatest extent pollution by synthetic detergents with a high phosphorus content is becoming increasingly acute. The amount of phosphorus entering the water bodies from synthetic detergents is 95% of its total amount. The rapid development of algae and the «blooming of water» lead to an increase in the population of cyanobacteria capable of releasing toxins that are dangerous to humans, including hepato-, neuro- and cytotoxins.

In order to minimize phosphate pollution of water bodies, the world community is actively replacing phosphorus-containing compounds in synthetic detergents with phosphate-free ones. This was reflected in the proposals of Rospotrebnadzor in terms of toughening the requirements to the content of phosphates in detergents in draft EAEU TR «On the safety of synthetic detergents and household chemical goods», setting them at 0.5%. Manufacturers and regulators in four EAEU States, with the exception of the Republic of Kazakhstan, supported the proposed value. In addition, in order to regulate the cyanotoxin's content the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor recommended setting the microcystin-LR MAC in the water for domestic, drinking and cultural purposes and drinking water at a level of 0.001 mg/L, a limiting indicator of harmfulness - sanitary-toxicological, hazard class 1.

Keywords: *synthetic detergents, phosphates, cyanobacteria, microcystin-LR, MAC.*

Quote: Kh. Kh. Khamidulina, A.S. Proskurina. About measures to reduce the risk of cyanotoxins exposure to the health of population by regulating phosphates in synthetic detergents. Toxicological Review. 2020; 3:3-8.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020 г.

ГЕНОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕСЕЙ ПЕСТИЦИДОВ

Н.А. Илюшина, Ю.А. Ревазова

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

В последнее время с целью преодоления резистентности к отдельным пестицидам и повышения их эффективности постоянно разрабатываются и поступают на рынок препаративные формы, содержащие два действующих вещества и более. Смеси остаточных количеств пестицидов могут присутствовать в воде и продуктах питания и поступать в организм человека и животных. Однако комбинированное действие пестицидов на живые организмы, в том числе и на генетические структуры в клетках, изучено недостаточно и прогнозирование генотоксических эффектов их смесей на основе имеющихся данных пока не представляется возможным.

Целью настоящего обзора являлся сбор и обобщение имеющейся в литературе информации о генотоксичности комбинаций пестицидов, полученной на разных объектах. Обсуждаются результаты исследований, проведенных в разных странах мира, приведены примеры обнаруженных синергетических, аддитивных и антагонистических эффектов, свидетельствующие о необходимости тестирования генотоксичности препаративных форм пестицидов, содержащих несколько действующих вещества, а также смесей совместно применяемых пестицидных препаратов с целью обеспечения безопасного применения пестицидов для здоровья населения.

Ключевые слова: пестициды, смеси, комбинации, генотоксичность.

Цит: Н.А. Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А.. Генотоксическая активность смесей пестицидов. Токсикологический вестник. 2020; 3:9-13.

Проблема комбинированных воздействий химических веществ на здоровье человека была и остается актуальной, поскольку в реальной жизни человек сталкивается не с одним агентом, а с множеством их сочетаний. Если изучение токсичности, в том числе и генотоксичности, отдельных компонентов загрязнителей окружающей среды в значительной своей части стандартизовано как за рубежом, так и нашей стране, то для различных комбинаций единого подхода в оценке потенциальной опасности нет. Хорошо известно, что комбинированные воздействия могут обладать аддитивными, синергетическими и антагонистическими эффектами, и это касается не только характеристик общетоксического действия в разных его проявлениях, но и отдаленных эффектов (эмбриотоксичных, тератогенных, мутагенных, канцерогенных и др.).

В настоящее время имеется мало сведений о генотоксичности сложных препаратов пестицидов, содержащих несколько действующих веществ, и о комбинациях препаратов, которые применя-

ют на одних и тех же площадях, причем часто одновременно в виде баковых смесей. Несмотря на то, что проведено большое количество исследований отдельных действующих веществ пестицидов, прогнозирование генотоксических эффектов смесей на основе таких исследований пока не представляется возможным.

Остаточные количества пестицидов регистрируют в почве, воде, продуктах питания. При этом они присутствуют в различных сочетаниях. Воздействию небольших остаточных количеств пестицидов постоянно подвергается население. По данным EFSA почти половина проверенных в Европе образцов продуктов питания содержала пестициды, причем 27% образцов содержали, по меньшей мере, 2 пестицида, а 9% содержали, по меньшей мере, 4 пестицида [1]. Подробный анализ результатов оценки остатков пестицидов в сельскохозяйственной продукции, приведен, например, в отчете EFSA за 2016 год [2]. Частота остатков сразу нескольких пестицидов естественно была выше в про-

Илюшина Наталья Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Ilyushina-na@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9122-9465>

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolievna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, revazova013@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5067-5469>

дуктах, не подвергавшихся обработке (32,5%), чем в продуктах после обработки (13,4%). В необработанных продуктах самая высокая частота множественных остатков была обнаружена в крыжовнике (85,7% от общего количества проанализированных образцов), хмеле (81,8%), грейпфрутах (73,1%), смородине (72%), ежевике (68,4%), столовом винограде (68,1%), малине (66,9%) и клубнике (65,4%). Поэтому для оценки реального риска для здоровья населения и окружающей среды необходимо изучение влияния комбинаций пестицидов на живые организмы, в том числе и их возможное генотоксическое действие.

В последние десятилетия этой проблеме уделяется все больше внимания. Так, например, в 1990-е годы в США в соответствии с законом о принятии всеобъемлющих мер по охране окружающей среды, выплате компенсаций и ответственности и в рамках национальной программы по токсикологии (National Toxicology Program (NTP)) были проведены исследования потенциальной мутагенности комбинаций широко применяемых гербицидов, подобных атразину, симазину, цианазину, метолахлору и др., которые часто встречаются в низких концентрациях в источниках питьевой воды. Несколько групп исследователей в Италии изучали мутагенность смесей пестицидов, присутствующих в виде остатков в продуктах питания [3].

Во Франции проводятся исследования в рамках программы PERICLES, целью которой является идентификация смесей пестицидов, воздействию которых через продукты питания подвергается население, и оценка влияния отдельных пестицидов и их смесей на функции клеток в системах *in vitro* [4].

Как было указано выше, присутствие нескольких действующих веществ пестицидов в смесях может приводить к аддитивным, синергетическим или антагонистическим эффектам.

В частности, проведенное в США исследование так называемой «Калифорнийской смеси», содержащей альдикарб, атразин, дибромхлорпропан, 1,2-дихлорпропан, этиленбромид и симазин, показало, что при введении животным с питьевой водой в низких концентрациях такая смесь индуцировала зависимое от концентрации повышение частоты сестринских хроматидных обменов (СХО) в спленocyтaх крыс и мышей [5]. Изучение генотоксичности 7 смесей пестицидов, присутствующих в продуктах питания во Франции, на 4 типах культур клеток человека показало, что смеси пропаргит + диениламин + фозалон + каптан + толифлуанид; имазалил + метидацион + процимидон + ипродион + ципродинил + флудиоксанил + лямда-цигалотрин индуцировали повреждения ДНК в первичных гепатоци-

тах человека, выявляемые методом ДНК-комет [6]. При этом ответственными за генотоксичность последней смеси, по мнению авторов, были два компонента – флудиоксанил и ципродинил. Их эффекты были более, чем аддитивными, поскольку генотоксичность была выявлена при меньших концентрациях этих пестицидов в смеси, чем концентрации, при которых каждый из пестицидов отдельно проявлял генотоксическую активность.

Остатки имазадила, циперметрина и карбендазима выявляют в растениях, используемых в питании человека. В субхроническом эксперименте *in vivo* мышам Swiss ежедневно в течение 28 дней вводили по 10 мг/кг имазадила и циперметрина и 20 мг/кг карбендазима отдельно и в комбинациях: (имазалил 10 мг/кг + циперметрин 10 мг/кг; имазалил 10 мг/кг + карбендазим 20 мг/кг; карбендазим 20 мг/кг + циперметрин 10 мг/кг). Повреждения ДНК оценивали методом ДНК-комет. Отдельно имазалил и карбендазим повреждали ДНК в щелочлабильных сайтах. Карбендазим в комбинациях потенцировал действие имазадила и циперметрина. У самок мышей дезинтеграция ядер (большая длина хвоста комет) была выражена в большей степени, чем у самцов. Авторы пришли к выводу, что вследствие синергетического эффекта даже небольшие концентрации в пище имазадила и циперметрина, и особенно в смеси с карбендазимом, обладают мутагенным потенциалом, который может представлять опасность для млекопитающих при длительной экспозиции [7].

Синергетическое действие было выявлено при изучении цитотоксичности и мутагенной активности бинарных смесей фосфорорганических и хлорорганических пестицидов: эндосульфана + хлорпирифоса, хлорпирифоса + профенофоса и эндосульфана + профенофоса [8]. Указанные пестициды широко используются в сельском хозяйстве и быту, причем их применение часто перекрывается. Эксперименты проводили на культивируемых лимфоцитах периферической крови человека, оценивая жизнеспособность клеток, индукцию хромосомных aberrаций и электрофорез отдельных клеток в щелочных условиях (метод ДНК-комет). Показано, что смеси указанных пестицидов индуцировали цитотоксичность, хромосомные aberrации и повреждения ДНК в концентрациях в смеси значительно более низких, чем при их действии по-отдельности. Смесь эндосульфана и хлорпирифоса вызывала наиболее высокую частоту гэпов и анеуплоидных клеток, тогда как при действии смеси эндосульфана и профенофоса наблюдали наибольшее количество разрывов и фрагментов. В тесте ДНК-комет низкие концентрации пестицидов (0,4 мкМ) в смеси индуцировали повреждения ДНК, при-

чем эффект возрастал в ряду эндосульфана+профенофос < хлорпирифос + профенофос < эндосульфана+ хлорпирифос.

При изучении генотоксических эффектов смеси ацетамиприда (никотиноидный инсектицид) и альфа-циперметрина (пиретроидный инсектицид) на лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* (хромосомные аберрации), СХО и микроядра) также обнаружено, что указанные пестициды действовали синергетически, увеличивая частоту ХА и СХО через 24 часа и через 48 часов при всех концентрациях: 12,5+2,5; 15+5; 17,5+7,5; 20+10 мкг/мл (ацетамиприд + альфа-циперметрин, соответственно), по сравнению с отдельными пестицидами и негативным контролем. Эффекты были зависимы от дозы. В тесте учета микроядер 3 первых дозы давали значимое увеличение, но не было зависимости от дозы. Наблюдала зависимость от дозы цитотоксичность, снижение митотического индекса и индекса пролиферации [9].

Комбинация эндосульфана и лямбда-цигалотрина, каждый из которых присутствовал в смеси в концентрациях, не оказывающих мутагенного действия при исследовании в тесте Эймса по-отдельности, вызывала зависимый от дозы синергетический мутагенный эффект на штаммах *S. typhimurium* TA98 и TA100 [10].

Meisner с соавторами показали, что при комбинированном воздействии нетоксичных концентраций атразина и алахлора увеличивалась частота хроматидных разрывов и фрагментов в клетках костного мозга мышей, хотя по отдельности в дозах в два раза более высоких, чем в смеси, они не вызывали подобных эффектов [11].

Цитогенетические и генотоксические эффекты никотиноидного инсектицида имидаклоприда и фосфорорганического инсектицида метамидофоса, исследовали отдельно и в сочетании на крысах *Wistar albino*, которые перорально с кормом получали разные концентрации инсектицидов, 50 and 100 мг/кг имидаклоприда, 2,5 и 5 мг/кг метамидофоса, и 2,5 и 5 мг/кг имидаклоприда плюс метамидофоса, соответственно, в течение 90 дней. Обнаружены значимые различия по частоте ХА между всеми группами, которым вводили инсектициды, по сравнению с контролем, а также между разными концентрациями. Два инсектицида индуцировали зависимое от дозы повышение частоты микроядер ($P < 0,05$). Также наблюдали зависимое от дозы увеличение частоты ревертантов на двух штаммах *Salmonella* (TA98 and TA100) при действии указанных пестицидов. Все тестируемые дозы проявляли мутагенную активность в присутствии S9. Авторы пришли к выводу о синергетическом эффекте метамидофоса и имидаклоприда на организмах, не являющихся мишенями [12].

В микроядерном тесте *in vivo* показано значимое повышение частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге крыс после введения имидаклоприда и металаксилы по-отдельности в дозах 300 мг/кг массы тела, тогда как при комбинированном действии значимый эффект наблюдали уже при дозе 200 мг/кг массы тела [13].

После обработки лимфоцитов человека в течение 48 часов смесью неоникотиноидного инсектицида ацетамиприда и дитиокарбаматного фунгицида пропинаба регистрировали значимое увеличение частоты образования микроядер, свидетельствующее о синергизме пестицидов [14].

При оценке повреждений ДНК методом ДНК-комет также был обнаружен синергизм смесей пестицидов: монокротофос+ карбофуран, эндосульфана+ хлорпирифос, монокротофос+карбофуран [15], паратион-метил+карбофуран+альфа-гексахлоциклогексан [16] и смеси триклозан+карбендазим [17].

Проведенные исследования генотоксичности смеси этофумезата, фенмедифама и десмедифама в микроядерном тесте *in vivo* показали способность указанной смеси вызывать статистически значимое и зависимое от дозы повышение доли полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей [18,19].

Коммерческий препарат, содержащий два пиретроида, перметрин и аллетрин, которые часто комбинируют при крупномасштабном применении с целью борьбы с переносчиками заболеваний человека, вызывал значимое повышение частоты микроядер и доли апоптозных клеток среди лимфоцитов периферической крови человека *in vitro* [20]. Оценка мутагенных и цитостатических эффектов препаративных форм (Тамарон, Ланнат и Манзат) отдельно и в сочетании показала их синергетическое действие на лимфоциты человека *in vitro* [21]. Генотоксические эффекты (индукция микроядер и хромосомных аберраций) пестицидного препарата, содержащего в своем составе два действующих вещества: дельтаметрин и тиаклоприд, в костном мозге крыс были выше, чем в случае двух других препаратов, каждый из которых содержал только один из указанных компонентов [22]. В экспериментах *in vivo* на мышах было исследовано коммерческие препараты, содержащие циперметрин (синтетический пиретроидный инсектицид), хиналфос (фосфорорганический пестицид) или одновременно оба действующих вещества. Оценивали способность препаратов индуцировать хромосомные аберрации и образование микроядер в полихроматофильных эритроцитах. Полученные данные свидетельствуют о генотоксичности комбинации двух

действующих веществ пестицидов и показывают, что одновременное присутствие циперметрина и хиналфоса в токсических дозах может приводить к синергетическим генотоксическим эффектам [23]. Препаративные формы таких негенотоксичных действующих веществ, как дельтаметрин и метсульфуронметил, вызывали зависимое от дозы стойкое увеличение частоты пуфов в политенных хромосомах *Drosophila melanogaster*, нарушение роста и отклонения в онтогенетическом развитии [24]. Препарат на основе карбарила и метальдегида повышал частоту хромосомных aberrаций в клетках *Allium* сера [25].

Смеси пестицидов могут попадать в сельскохозяйственную продукцию и в том случае, когда для орошения используют воду, в которую попадают стоки промышленных предприятий. Например, при исследовании с использованием ЖХ-МС-анализа образцов сточных вод, взятых из промышленной зоны Chinhat (Индия), где производят пестициды, выявил присутствие пестицидов линдана, альфа-эндосульфана, бета-эндосульфана, хлорпирифоса, монокротофоса, диметоата и малатиона. Смеси указанных пестицидов и экстракты сточных вод изучали в тесте Эймса, в SOS-хромостесте на дефектных по репарации бактериях *E. coli* K-12 и в системе бактериофага лямбда. Во всех трех тестах выявлена мутагенность. Наиболее чувствительным оказался штамм TA98, как в присутствии, так и в отсутствии микросом, следовательно тестируемые образцы предпочтительно действовали на мутанты, имеющие пару оснований G-C (сдвиг рамки считывания). Обнаружена индукция склонного к ошибкам SOS-ответа у бактерий *E. coli* и уменьшение количества БОЕ бактериофага лямбда [26].

Кроме синергетического действия, некоторые примеры которого приведены выше, пестициды, имеющие сходство механизмов действия, в сочетании могут оказывать генотоксические эффекты при принципе «аддитивности концентраций». Так, например, бензимидазолы способны индуцировать микроядра за счет нарушений полимеризации микротрубочек веретена деления. Учитывая сходство механизмов их действия, Ermler с соавторами предположили [27], что несколько бензимидазолов могут вызывать образование микроядер, даже если каждый отдельный бензимидазол присутствует на пороговом или более низких уровнях. Были проанализированы частоты микроядер при действии семи соединений, включая фунгицид беномил, его метаболит карбендазин, противогельминтное средство альбендазол, оксид альбендазола, флубендазол, мекбендазол и оксидбендазол. на клетках CHO-K1. Авторы спрогнозировали аддитивные эффекты комбинации семи бензимидазолов, используя

принципы аддитивности концентраций и независимого действия. Показано, что наблюдаемые эффекты хорошо согласуются с принципом аддитивности концентраций. При использовании принципа независимого действия эффекты были недооценены. В случае смеси, содержащей пороговые концентрации всех бензимидазолов, частоты микроядер были составляли примерно 15,5%, что точно совпадало с принципом аддитивности концентраций.

В ряде исследований было показано антагонистическое действие комбинаций пестицидов. Так, антагонизм выявлен при изучении способности смеси ацетамиприда и пропинаба индуцировать образование микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей [28]. Также было показано, что каждый из пестицидов: имидаклоприд и сульфентразон, взаимодействует с ДНК в клетках HepG2 и вызывает необратимые изменения. Однако комбинация дает антагонистический эффект и повреждения ДНК выражены слабее [29]. Rasgele [30] изучал эффекты никотиноидного инсектицида ацетамиприда и дитиокарбаматного фунгицида пропинаба на морфологию клеток спермы отдельно и в смеси. Мышам вводили внутривенно ацетамиприд и пропинаб или их смесь. Частота аномальных клеток значительно возрастала при действии пропинаба. Ацетамиприд оказался немутагенным. В смеси, содержащей такие же дозы пестицидов, которые были использованы при их введении отдельно, пестициды действовали антагонистически.

Физико-химические условия окружающей среды также могут влиять на свойства пестицидов и их смесей. В частности, при воздействии солнечного света изменяется цитогенетическая активность глифосата, атразина и продуктов их распада: аминотетилфосфоновой кислоты (АМФК) и дезэтил-атразина, соответственно. Кроме того, что смесь четырех указанных веществ вызывала в 20 раз более сильные цитогенетические эффекты (индукция микроядер) в клетках CHO-K1, чем самый сильный из них генотоксикант АМФК, после облучения светом их цитогенетическая активность была превышена в 100 раз [31].

Таким образом, представленные выше результаты некоторых опубликованных исследований воздействия смесей действующих веществ и комбинированных препаративных форм пестицидов на генетические структуры, свидетельствуют о том, что последствия их воздействий не всегда можно спрогнозировать на основании данных о генотоксических свойствах отдельных компонентов смеси, что диктует необходимость тестирования генотоксичности таких комбинаций с целью обеспечения безопасного применения пестицидов для здоровья населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Cocktail effects of toxic substances demonstrated in vitro. Available at: [http://www.inra.fr/en/Scientists-Students/Food-and-nutrition/All-reports/Cocktail-effects-of-toxic-substances/The-cocktail-effect-of-pesticides/\(key\)/0](http://www.inra.fr/en/Scientists-Students/Food-and-nutrition/All-reports/Cocktail-effects-of-toxic-substances/The-cocktail-effect-of-pesticides/(key)/0)
- The 2016 European Union report on pesticide residues in food. Scientific Report. EFSA Journal. (2018). Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5348>.
- Carp S.A., Kobel W., Doe J. Health risk of low-dose pesticides mixtures: a review of the 1985-1998 literature on combination toxicology and health risk assessment. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B. Critical Reviews. 2000; 3 (1): 1-25.
- Crépet A., Héraud F., Béchaux C., Gouzea M.E., Pierlot S., Fastier A., et al. The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. Toxicology. 2013; 313 (2-3): 83-93.
- Kligerman A.D., Chapin R.E., Erexson G.L., Gemolec D.R., Kwanyuen P., Yang R.S. Analyses of cytogenetic damage in rodents following exposure to simulated groundwater contaminated with pesticides and a fertilizer. Mutation Research/Genetic Toxicology. 1993; 300 (2): 125-134.
- Graillot V., Takakura N., Le Hegarat, L., Fessard V., Audebert M., Cravedi J-P. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2012; 53(3): 173-184.
- Đikić D., Mojsović-Čuić A., Čupor I., Benković V., Horvat-Knežević A., Lisičić D. et al. Carbendazim combined with imazalil or cypermethrin potentiate DNA damage in hepatocytes of mice. Human & experimental toxicology. 2012; 31 (5): 492-505.
- Sultana S.A., Shaik A.P., Jamil K., Alsaeed A.H. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of pesticide mixtures on lymphocytes. Toxicology Mechanisms and Methods. 2016; 26 (8): 588-594.
- Kocaman A.Y., Topaktas M. Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and α -cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. Environ. Toxicol. 2010; 25(2): 157-68.
- Saleem U., Ejaz S., Ashraf M., Omer M.O., Altaf I., Batool Z., et al. Mutagenic and cytotoxic potential of endosulfan and lambda-cyhalothrin - in vitro study describing individual and combined effects of pesticides. Journal of Environmental Sciences. 2014; 26(7): 1471-1479.
- Meisner F.L., Belluk A.D., Roloff D.B. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine in vivo and in vitro. Environ. Mol. Mutagen. 1992; 19(1): 77-82.
- Karabay N.U., Oguz N.G. Cytogenetic and genotoxic effects of the insecticides, imidacloprid and methamidophos. Genet and Mol Res. 2005; 4(4): 653-662.
- Demsia G., Vlastos D., Goumenou M., Matthopoulos D.P. Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. Mutation Research. 2007; 634(1-2): 32-39.
- Gokalp Muranli F.D., Rasgele P.G., Kekecoglu M., Kanev M., Ozdemir K. Potential genotoxicity of acetamiprid and propineb singly or in combination in cultured human peripheral blood lymphocytes by using MN assay. Fresenius Environmental Bulletin. 2015; 24(11B): 3947-3955.
- Das P.P., Shaik A.P., Jamil K. Genotoxicity induced by pesticide mixtures: in vitro studies on human peripheral blood lymphocytes. Toxicology and Industrial Health. 2007; 23(8): 449-458.
- Abhishek A., Ansari N.G., Shankhwar S.N., Jain A., Singh V. In vitro toxicity evaluation of low doses of pesticides in individual and mixed condition on human keratinocyte cell line. Bioinformation. 2014; 10(12): 716-720.
- Silva A.R., Cardoso D.N., Cruz A., Lourenço J., Mendo S., Soares A.M. et al. Ecotoxicity and genotoxicity of a binary combination of triclosan and carbendazim to *Daphnia magna*. Ecotoxicol Environ Saf. 2015; 115: 279-90.
- Rakitskii V., Ilyushina N., Masaltsev G., Averianova N., Egorova O., Revazova J. et al. Mutagenic activity of mixture of herbicides ethofumesate, phenmedipham, and desmedipham in two strains of laboratory mice: CBA* C57BL/6 and CD-1. Abstracts of the 53rd Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX) Bratislava, Slovakia, 10th-13th September, 2017. Toxicology Letters, 2017, 280(Suppl. 1): S174.
- Илюшина Н.А., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ракицкий В.Н. Генотоксичность модельных комбинаций действующих вещества пестицидов в тестах на бактериях *Salmonella typhimurium* и эритроцитах костного мозга мышей in vivo. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(4): 193-198.
- Ramos-Chavez L.A., Sordo M., Calderon-Aranda E., Castaneda-Saucedo E., Ostrosky-Wegman P., Moreno-Godinez M.E. A permethrin/allethrin mixture induces genotoxicity and cytotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. J.Toxicol. Environ. Health A. 2015; 78(1): 7-14.
- García-Gutiérrez A.R., Poblano-Bata R., Flores-Merino M.V., Castillo-Cadena J. In vitro evaluation of the mutagenic and cytostatic effect of tamaron, lannate and manzate alone and in mixture. J Environ Sci Health B. 2016; 51(11): 731-735.
- Şekeroğlu V., Şekeroğlu Z.A., Kefelioğlu H. Cytogenetic effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on Wistar rat bone marrow cells. Environ Toxicol. 2013; 28(9): 524-531.
- Chauhan L.K.S., Chandra S., Saxena P.N., Gupta S.K. In vivo cytogenetic effects of a commercially formulated mixture of cypermethrin and quinalphos in mice. Mutat Res. 2005; 587(1-2): 120-125.
- Голосова А.В., Пак И.В., Кузнецова Т.Ю. Генотоксические эффекты пестицидов: дельтаметрина (Дециса) и метсульфуронметила (Магнума). Вестник экологии, лесоведения и ландшафтоведения. 2010; 10: 101-107.
- Asita A.O., Hatane B.H. Cytotoxicity and genotoxicity of some agropesticides used in Southern Africa. Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. 2012; 4(10): 175-184.
- Anjum R., Malik A., Evaluation of mutagenicity of waste water in the vicinity of pesticide industry. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2013; 35(2): 284-291.
- Ermiler S., Scholze M., Kortenkamp A. Seven benzimidazole pesticides combined at sub-threshold levels induce micronuclei in vitro. Mutagenesis. 2013; 28(4): 417-426.
- Göç Rasgele P. Assessment of the combined effects of acetamiprid and propineb in vivo. Iğdır Univ. J. Inst. Sci. & Tech. 2017; 7(1): 79-86. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/418272>.
- Bianchi J., Cabral-de-Mello D.C., Marin-Morales M.A. Toxicogenetic effects of low concentrations of the pesticides imidacloprid and sulfentrazone individually and in combination in in vitro tests with HepG2 cells and *Salmonella typhimurium*. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2015; 120: 174-183.
- Rasgele P.G. Abnormal sperm morphology in mouse germ cells after short-term exposures to acetamiprid, propineb, and their mixture. Arh Hig Rada Toksikol. 2014; 65(1): 47-56.
- Roustan A., Aye M., De Meo M., Di Giorgio C. Genotoxicity of mixtures of glyphosate and atrazine and their environmental transformation products before and after photoactivation. Chemosphere. 2014; 108: 93-100.

N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova

GENOTOXIC ACTIVITY OF THE PESTICIDE MIXTURES

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

In order to overcome resistance to individual pesticides and improve their effectiveness, formulations containing two or more active substances are constantly being developed and put on the market over recent years. Mixtures of residual amounts of pesticides can be present in water and food and enter the human and animal bodies. However, the combined effect of pesticides on living organisms, including genetic structures in cells, has not been studied enough and it is not yet possible to predict the genotoxic effects of their mixtures based on available data.

The purpose of this review was to collect and summarize literature information on the genotoxicity of pesticide combinations obtained at different objects. The results of studies conducted in different countries of the world are discussed, examples of detected synergistic, additive and antagonistic effects are given, indicating the need for testing the genotoxicity of preparative forms of pesticides containing several active substances, as well as mixtures of jointly used pesticides in order to ensure the safe use of pesticides for public health.

Keywords: pesticides; mixtures; combinations; genotoxicity.

Quote: N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova. Genotoxic activity of the pesticide mixtures. Toxicological Review. 2020; 3:9-13.

Материал поступил в редакцию 07.02.2020 г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕМОСОРБЕНТА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ АМИТРИПТИЛИНОМ И ЦИКЛОДОЛОМ

А.М. Фомин

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Министерства здравоохранения
Московской области, 129110,
г. Москва, Российская Федерация

Представлено комплексное лечение пациентки с острым отравлением амитриптилином и циклодолом с применением энтеросорбции, кишечного лаважа и гемосорбции на новой колонке с синтетическим сорбентом. Для гемосорбции использована колонка с двухслойным синтетическим полимером, разработанная для селективной сорбции цитокинов методом прямой гемоперфузии. Количественные определения уровней амитриптилина и циклодола до колонки и после колонки, а также до гемосорбции и после гемосорбции показали высокую эффективность сорбента по удалению токсиканта из крови. Применение 6 часовой гемосорбции позволило снизить уровень амитриптилина от исходного более чем в 4 раза и уровень циклодола – более чем в 3 раза до терапевтических уровней и получить выраженный положительный клинический эффект в комплексном лечении пациентки с тяжелым отравлением.

Ключевые слова: острое отравление, амитриптилин, циклодол, гемосорбция.

Цит: А.М. Фомин. Эффективность нового гемосорбента при остром отравлении амитриптилином и циклодолом. Токсикологический вестник. 2020; 3:14-18

Введение. Из числа госпитализированных в стационары пострадавшие с суицидальными отравлениями, протекающими в наиболее тяжелой форме, составляют 27-30% от всех острых отравлений. Острые отравления лекарственными средствами, как причина смертельных исходов не входят в число лидеров, но составляют 1 случай на 100 тысяч населения и 2,8% от общего числа острых отравлений [1]. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных тяжелых отравлениях психофармакологическими средствами составляют основу интенсивной терапии [2]. В токсикогенной стадии тяжелых острых отравлений наиболее эффективными на сегодняшний день являются экстракорпоральные сорбционно-диализные методы детоксикации с использованием искусственных полимерных или естественных полупроницаемых мембран и неселективных угольных сорбентов, позволяющие в короткие сроки ликвидировать летальный уровень токсиканта [3]. В связи с этим, проведение научных исследований в комплексной детоксикации при острых отравлениях основу которой составляют методы искусственной детоксикации организма

с использованием новых гемосорбентов является актуальным направлением [4].

Материалы и методы исследования. Представляем лечение пациентки Л., 55 лет, и/б №9824-с. Клинический диагноз: Острое суицидальное отравление психотропными препаратами (амитриптилином и циклодолом) тяжелой степени. Шизофрения параноидальная, эпизодический тип течения на фоне нарастающего эмиоционально-волевого дефекта (F20.01). Гипертоническая болезнь II ст., 3 ст., риск ССО 3. Пациентка более 20 лет страдает шизофренией, состоит на учете у психиатра. По назначению психиатром получает лечение: трифтазин 5 мг вечером, циклодол 1 табл. х 2 раза в сутки, афобазол 1 табл., амитриптилин 1 (25 мг) табл., мелипрамин 1(25 мг) табл., сибазон 1 табл. Со слов родственников 11.04.2019 года около 8 часов 30 минут с суицидальной целью в быту могла принять около 100 таблеток амитриптилина и 50 таблеток циклодола. Пострадавшая сообщила родственникам о приеме таблеток. Родственники, мать и брат, вызвали скорую медицинскую помощь. Врачи реанимационной бригады скорой медицинской помощи произве-

ли интубацию трахеи и начали ИВЛ, инфузионную терапию, установили назогастральный зонд и провели промывание желудка. Пациентка была доставлена в реанимационное отделение Дзержинской городской больницы. При поступлении состояние пациентки тяжелое. Кома (3-4 балла по шкале комы Глазго). Арефлексия. На ИВЛ. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 110/68 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 133 удара в минуту. ЭКГ в динамике: синусовая тахикардия, горизонтальной положение ЭОС; изменения в миокарде желудочков; урежение синусового ритма с 133 до 88-81 удара в минуту. Рентгенография органов грудной клетки без особенностей. Больной продолжена инфузионная терапия, промывание желудка, введен активированный уголь 50 г. В анализах: эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ Ед/л, гемоглобин 123 г/л, лейкоциты 10×10^9 Ед/л тысяч, амилаза 25 Ед/л, глюкоза крови 8,2 ммоль/л, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин 47,6 ммоль/л, общий белок 61,5 г/л, билирубин 3,4 ммоль/л, АЛТ 12,4, калий 3,9 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, хлор 102 ммоль/л. Взята кровь для проведения химических токсикологических исследований.

Для проведения специализированного лечения 11.04.2019 г. в 19 часов 09 минут больная была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При поступлении состояние тяжелое. Повышенного питания. Вес около 108 кг. Температура тела 36,3. Без сознания. Кома 3-4 балла по Глазго. Зрачки D=S. Кожный покров и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. На ИВЛ в режиме SIMV PCV с параметрами Pressure controle – 14, PEEP -3, FiO₂ 40%, при этом Vt до 650 мл, F общ. до 18 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление 114/61 мм рт. ст, поддерживается введением норадреналина 0,15 мкг/кг/мин. Пульс 112 ударов в минуту. ЦВД 70 мм в д. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий. Притупления в отлогих местах живота нет. Печеночная тупость сохранена. Печень и селезенка не пальпируются. Перистальтические шумы ослаблены. Диурез достаточный. Темп диуреза 1,2 мл/мин. В крови и моче обнаружены амитриптилин и его метаболиты, циклодол и гидроксилированный метаболит циклодола.

Пациентке начата комбинированная детоксикационная терапия, включающая энтеросорбцию, кишечный лаваж и гемосорбцию на колонке «Цитосорб». Для этого по желудочному зонду введено 50 г активированного угля. Подготовлен солевой энтеральный раствор для кишечного

лаважа. Фракционный кишечный лаваж проводился по методике разработанной Маткевич В.А и соавторы [2]. Для проведения кишечного лаважа использовали солевой энтеральный раствор – «СЭР» производства «Внешпромфарм» (Россия), катионно-анионный состав и pH (5,5–5,8) которого были близкими характеристикам химуса тонкой кишки человека [5]. Пропись СЭР: натрия фосфорнокислого однозамещенного – 2,5 г; натрия хлористого – 3,43 г; натрия уксуснокислого – 2,88 г; калия хлористого – 1,54 г; магния сернокислого 25% раствора – 5 мл; кальция хлористого 10% раствора – 15 мл; воды дистиллированной – до 1 л. Всего было приготовлено 25 литров СЭР. Дыхательные пути пациентки уже защищены установленной интубационной трубкой с манжетой для ИВЛ. По назогастральному двуканальному зонду, перфузионный канал которого присоединяли к гравитационной системе емкостью 1,5–2 л, при возвышенном положении верхней половины тела пациентки, вводили порциями по 150-200 мл через каждые 5 мин подогретый до 37 градусов Цельсия солевой энтеральный раствор. После введения 2,5 л раствора на 42-45 минуте появился жидкий стул. Кишечный лаваж продолжался до момента выделения из прямой кишки прозрачной жидкости без примеси кала. В общей сложности в желудочный зонд было введено 20 литров солевого энтерального раствора в течении 6,5 часов.

Для проведения гемосорбции в правую подключичную вену установлен двухходовой диализный катетер диаметром 12Fr «Arrow» (США). Гемосорбция проводилась с применением гемопроцессора «АК-10» фирмы «Gambro» (Швеция). Использовали стандартный набор диализных кровопроводящих магистралей и колонку для гемосорбции «Цитосорб» производства «CytoSorbents Inc» (США). Колонка «Цитосорб» представляет собой устройство одноразового применения для прямой гемоперфузии с биосовместимыми высокопористыми синтетическими полимерными гранулами для адсорбции токсичных субстанций. Корпус колонки имеет длину 180 мм, внешний диаметр 60 мм. Объем контейнера с адсорбентом составляет 300 мл. Колонка «Цитосорб» разработана для сорбции цитокинов крови у пациентов при различных критических состояниях, в частности при септическом шоке. Поры гранулы сорбента адсорбента способны улавливать цитокины молекулярным весом 5-55 кДа. Площадь гранул, которая может эффективно удалять цитокины из крови составляет около 40000 квадратных метров.

Перед подключением колонка промывалась 2000 мл физиологического раствора. Антикоагуляция обеспечивалась введением гепарина, перед процедурой введено 10 тысяч Ед гепарина, через

3 часа дополнительно введено 5 тыс Ед. гепарина. Контроль антикоагуляции осуществлялся по уровню активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), 60 – 80 сек является достаточным для гемосорбции.

Гемосорбция проводилась в течении 6 часов. Скорость экстракорпорального кровотока составила 200 мл/мин. Гемодинамических реакции при подключении и проведении гемосорбции не было. Артериальное давление было стабильным, исходное давление было 114/61 мм рт. ст, далее 114/69, 134/90, 132/89, 139/67 и 131/62 мм рт. ст после окончания процедуры. Доза вазопрессорной поддержки была снижена с 0,15 до 0,05 мкг/кг/мин. ЧСС колебалась от 112 до 91 удара в минуту. ЦВД до комбинированной терапии 70 мм в д ст и 80 мм в д ст после. Температура тела оставалась стабильной – 36,4 градуса по Цельсию. На фоне проведенной терапии наблюдалось восстановление сознания и через 14 часов от момента поступления пациентка экстубирована. Осмотрена неврологом, острой неврологической симптоматики не выявлено. Консультирована психиатром. Рекомендован перевод в психо-неврологический диспансер для дальнейшего лечения.

Результаты и обсуждение. Амитриптилин является трициклическим антидепрессантом. При тяжелых острых отравлениях наиболее значимы поражение центральной нервной системы (ЦНС), вплоть до развития комы, сердечно-сосудистой системы (ССС) с развитием аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости, в том числе и остановки сердечной деятельности, угнетение дыхания. Симптомы развиваются через 4 ч после передозировки, достигают максимума через 24 ч и длятся 4-6 суток. Время достижения максимальной концентрации после приёма внутрь составляет 2.0-7.7 ч. Период полувыведения из плазмы крови длительный – 10-26 ч для амитриптилина и 18-44 ч для его метаболита – нортриптилина. Выводится почками – 80%, главным образом в виде метаболитов, за 2 недели, частично печенью. Препарат имеет высокий объем распределения в организме – 5-10 л/кг. Связь с белками плазмы составляет 96%, поэтому гемодиализ, перитонеальный диализ и форсированный диурез при остром отравлении амитриптилином не эффективны [8].

Циклодол является противопаркинсоническим средством, действующим веществом является тригексифенидил. Характер смертельных осложнений, так же как и у амитриптилина, связан с воздействием на ЦНС, ССС и дыхание. Период выведения циклодола составляет около 5-10 часов, выводится преимущественно почками в неизменном виде [8].

Учитывая эти особенности фармакокинетики токсикантов в комплекс лечения входят энтеросорбенты, методики очищения желудочно-кишечного тракта и сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Колонки «Цитосорб» применяются при септическом шоке и ряде других критических состояниях, а её применение при остром отравлении основано на исследовании Koertge A. «in vitro», продемонстрировавшее хорошие сорбционные свойства по отношению к амитриптилину [7]. Для оценки адсорбционной способности колонки через 2-3 минуты от начала проведения гемосорбции брали кровь пациентки до поступления в колонку и сразу после выхода из колонки. При химико-токсикологическом исследовании крови, поступающей в колонку, обнаружены: амитриптилин в концентрации 0,95 мг/л и его метаболиты, циклодол в концентрации 0,4 мг/л и гидроксированный метаболит циклодола. При химико-токсикологическом исследовании крови, вытекающей из колонки, обнаружены амитриптилин и циклодол в следовом количестве. После 6 часов гемосорбции на колонках «Цитосорб» в сыворотке крови при химико-токсикологическом исследовании обнаружен амитриптилин в концентрации 0,22 мг/л и его метаболиты, циклодол в концентрации 0,13 мг/л и гидроксированный метаболит циклодола (рис.).

По данным Anthony C. Moffat [8] терапевтическая концентрация амитриптилина в сыворотке обычно составляет 0,1-0,2 мг/л, летальная концентрация амитриптилина в крови составляет от 0,55 до 16,12 мг/л. Терапевтическая концентрация циклодола в сыворотке составляет 0,05-0,2 мг/л, токсическая концентрация циклодола составляет 0,5 мг/л. Таким образом, на момент проведения гемосорбции в крови имелась летальная концентрация амитриптилина и токсическая концентрация циклодола. При проведении гемосорбции на колонке «Цитосорб» в первый временной промежуток происходит практически 100% удаление амитриптилина и циклодола из крови, что свидетельствует о хороших сорбционных свойствах колонки по отношению к амитриптилину и циклодолу. За 6 часов гемосорбции удалось снизить уровень амитриптилина от исходного более чем в 4 раза и уровень циклодола – более чем в 3 раза. В результате гемосорбции на колонке «Цитосорб» концентрации токсикантов снизились до терапевтического уровня. Сохраняющийся уровень токсикантов через 6 часов процедуры можно объяснить снижением сорбционной емкости колонки и перераспределением в кровь, токсикантов имеющих большой объем распределения, из других жидкостных секторов. Для бо-

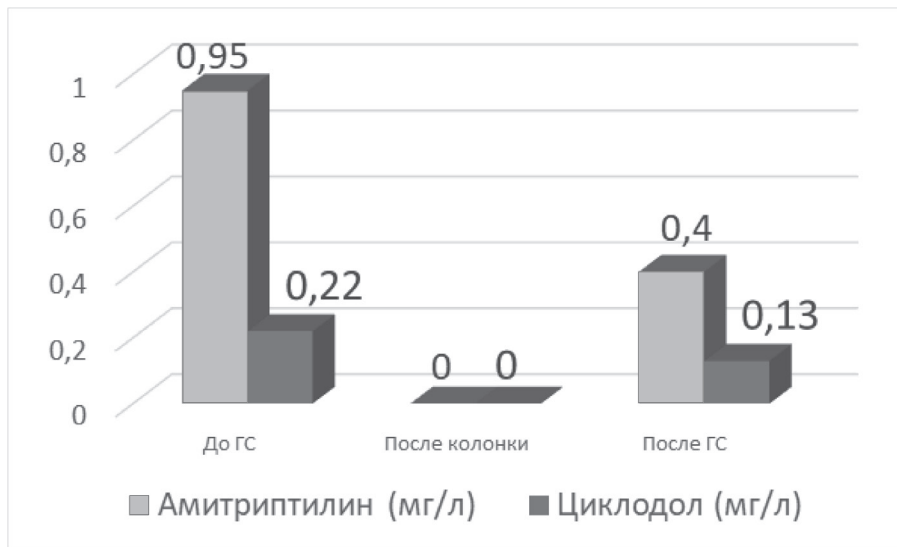


Рис. Динамика уровня амитриптилина и циклодола при гемосорбции на колонке «Цитосорб» при остром отравлении

лее точного объяснения ситуации необходимы дополнительные исследования.

В соответствии с инструкцией по эксплуатации колонка «Цитосорб» разработана и рекомендуется для проведения гемосорбции в течение длительного времени – до 24 часов. Осложнения в связи с применением колонок возможны в виде реакций гиперчувствительности и аллергических реакций на материал колонки и экстракорпорального контура (полистерол/дивинилбензол, поликарбонат, полипропилен, силикон, полиэстер), но данные реакции встречаются крайне редко. Противопоказанием к применению колонки является гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоцитопения менее 20000 ед/мкл. В нашем случае неблагоприятных событий в связи с проведением гемосорбции на колонке «Цитосорб» при остром отравлении амитриптилином и циклодолом не было. Клинических признаков кровоточивости не установлено. Показатели гемостаза до проведения процедуры составили АЧТВ 29,9 с (референсная норма 25,4-39,9 с), протромбиновая активность

по Квику 94% (норма 70-140%), МНО 1,09 (норма 0,9-1,2), тромбоциты 182 109/л. После проведения гемосорбции спустя 3-4 часа показатели гемостаза составили: АЧТВ 49,4 с (референсная норма 25,4-39,9 с), протромбиновое время 13,1с (норма 9,4-12,5 с), протромбиновое отношение 1,1 (норма 0,9-1,2), протромбиновая активность по Квику 85% (норма 70-140%), МНО 1,09 (норма 0,9-1,2), протромбиновое время 24,8 с (норма 15,8-24,9), антитромбин III активность 76% (норма 83-123), фибриноген по Клауссу 2,82 г/л (норма 2-3,93). Тромбоциты 279.109/л. Таким образом, гемосорбция на колонках «Цитосорб» не оказывала отрицательного влияния на показатели гемостаза и уровень тромбоцитов. Удлинение АЧТВ связано с воздействием гепарина.

Заключение. Гемосорбция на колонках «Цитосорб» в комплексном лечении острого отравления амитриптилином и циклодолом является высокоэффективной процедурой, позволяющей снизить концентрации токсикантов с токсического уровня до терапевтического и получить хороший клинический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Остапенко Ю. Н., Ковалев А. В., Гасимова З. М., Зайковский В. В. Токсикологическая помощь населению Российской Федерации: состояние и проблемы. Токсикологический вестник. 2014; 3: 2-8.
2. Маткевич В. А., Лужников Е. А., Рожков П. Г., Белова М. В. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных отравлениях психофармакологическими средствами. Токсикологический вестник. 2012; 1:26-8.
3. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Бадалян А. В. Детоксикационная терапия острых отравлений химической этиологии на современном этапе. Токсикологический вестник. 2014; 3:9-7.
4. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Кабанова С. А., Маткевич В. А., Остапенко Ю. Н., Богопольский П. М. Нормативно-правовая база применения методов искусственной детоксикации при острых отравлениях химической этиологии. Токсикологический вестник. 2015; 2:2-9.
5. Баклыкова Н. М. Состав и приготовление сред для внутрикишечного введения при перитоните: метод. рекомендации. М:Московский городской НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского; 1986: 1-19.
6. Толмачева Е. А. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России 2018; 2018: 1240.
7. Koertge A, Mitzner S, Wasserkort R. Removal capability of cytosorb hemadsorption columns for selected prescription drugs frequently related to drugs overdose. ESAO congress 2017. Available at: http://cytosorb-therapy.com/wpcontent/uploads/2018/02/2017_Koertge_Poster_ESAO.pdf
8. Anthony C. Moffat Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004; 2 -628.

REFERENCES:

1. Ostapenko Yu.N., Kovalev A.V., Gasimova Z.M., Zajkovskij V.V. Toxicological assistance to the population of the Russian Federation: state and problems. *Toxicological Review*. 2014; 3: 2 - 8 (in Russian).
2. Matkevich V.A., Luzhnikov E.A., Rozhkov P.G., Belova M.V. The combined use of enterosorption and intestinal lavage in acute oral poisoning with psychopharmacological agents. *Toxicological Review*. 2012; 1: 26-8 (in Russian).
3. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Badaljan A.V. Detoxification therapy of acute poisoning of chemical etiology at the present stage. *Toxicological Review*. 2014; 3: 9 - 17 (in Russian).
4. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Kabanova S.A., Matkevich V.A., Ostapenko Yu.N., Bogopol'skij P.M. The legal framework for the use of artificial detoxification methods for acute poisoning of chemical etiology. *Toxicological Review*. 2015; 2: 2 - 9 (in Russian).
5. Baklykova N.M. Composition and preparation of media for intraintestinal administration in peritonitis: method. recommendations. M: N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department; 1986: 1-19 (in Russian).
6. Tolmacheva E.A. Reference Vidal. Left drugs in Russia 2018; 1240 (in Russian).
7. Koertge A., Mitzner S., Wasserkort R. Removal capability of cytosorb hemadsorption columns for selected prescription drugs frequently related to drugs overdose. ESAO congress 2017. Available at: http://cytosorb-therapy.com/wpcontent/uploads/2018/02/2017_Koertge_Poster_ESAO.pdf
8. Anthony C. Moffat Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004; 2 - 628.

A.M. Fomin

EFFICIENCY OF NEW HEMOSORBENT IN ACUTE AMITRIPTYLINE AND CYCLODOL POISONING

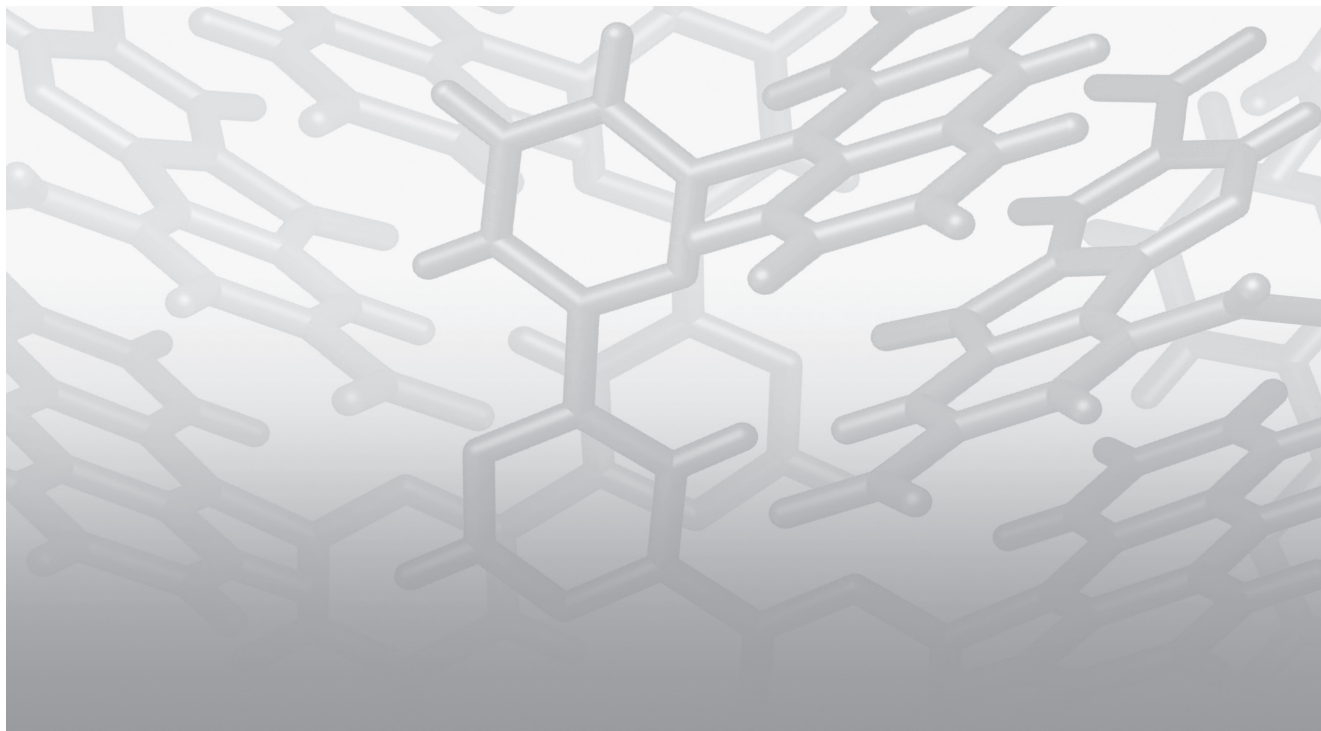
Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Ministry of Health of the Moscow Region, 129110, Moscow, Russian Federation

A complex treatment of a patient with acute amitriptyline and cyclodol poisoning using enterosorption, intestinal lavage and hemosorption on a new column with a synthetic sorbent is presented. A two-layer synthetic polymer column developed for the selective sorption of cytokines by direct hemoperfusion was used for hemosorption. Quantitative determinations of amitriptyline and cyclodol levels before and after the column, as well as before and after hemosorption have showed high efficiency of the sorbent to remove the toxicant from the blood. The use of 6-hour hemosorption allowed to reduce the level of amitriptyline from the initial level by more than 4 times and the level of cyclodol - by more than 3 times to therapeutic levels and to obtain a pronounced positive clinical effect in the complex treatment of a patient with severe poisoning.

Keywords: acute poisoning, amitriptyline, trihexyphenidyl (cyclodol), hemosorption.

Quote: A.M. Fomin. Efficiency of new hemosorbent in acute amitriptyline and cyclodol poisoning. *Toxicological Review*. 2020; 3:14-18.

Переработанный материал поступил в редакцию 05.03.2020 г.



ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 574.583:582.263:574.63

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-19-25

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ШУНГИТА НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ЦИАНОБАКТЕРИИ

Г.А. Даллакян

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

Показано, что перекись водорода, синглетный кислород и шунгит разнонаправленно влияют на развитие популяции цианобактерии *Anabaena variabilis* *Synechocystis sp. PCC 6803*. Рост культуры цианобактерии замедляется в присутствии фотосенсибилизатора и перекиси водорода. При этом численность клеток зависит от количества в среде шунгита. Цианобактерии *Anabaena variabilis* и *Synechocystis sp. PCC 6803* растут лучше в присутствии 10 г/л шунгита, но рост подавлялся при 100 г/л. При содержании 10 г/л шунгит защищал культуры от токсического действия бенгальского розового и перекиси водорода, что было установлено по уровню эффективности фотосинтеза и численности клеток. Показано, что рост *Anabaena variabilis* (по оптической плотности при 680 нм) в присутствии только перекиси водорода замедляется по отношению к контролю. Рост культуры *Anabaena variabilis* в присутствии шунгита и перекиси водорода восстанавливается до уровня контрольных проб. Численность клеток цианобактерии *Synechocystis sp. PCC 6803* в присутствии синглетного кислорода замедляется значительно. При совместном воздействии шунгита синглетного кислорода шунгит частично инактивирует действие бенгальского розового. В конце опыта рост культуры восстанавливается до 60% по сравнению с контролем. Аналогичная зависимость наблюдается при оценке по эффективности фотосинтеза цианобактерии *Anabaena variabilis* и *Synechocystis sp. PCC 6803*. Таким образом, синглетный кислород более токсичен, чем перекись водорода. Возможно, это связано с разными механизмами действия перекиси водорода и синглетного кислорода на рост цианобактерии. Шунгит, в зависимости от количества в воде, может стимулировать рост клеток цианобактерии, подавлять их рост, или инактивировать действие токсиканта.

Ключевые слова: цианобактерии, *Anabaena variabilis*, *Synechocystis sp. PCC 6803*, активные формы кислорода, шунгит, рост и клеток, эффективность фотосинтеза.

Цит: Г.А. Даллакян. Совместное действие активных форм кислорода и шунгита на рост и развитие цианобактерии. Токсикологический вестник. 2020; 3:19-25.

Введение. Классическими объектами для изучения целого ряда биологических процессов, таких как фотосинтез, азотфиксация, адаптация к изменяющимся условиям окружающей среды являются цианобактерии. С точки зрения резистентности к токсикантам и экологии водных организмов сравнительно малоизученными являются *Anabaena variabilis* и *Synechocystis sp. PCC*

6803. Известно, что антропогенные факторы среды могут привести к нарушениям авторегуляции механизмов самоочищения водной среды и изменению формированию качества воды. Органические и неорганические вещества в водных экосистемах включаются в систему многокомпонентных и разнохарактерных окислительных и восстановительных реакций. В связи с этим

большое значение имеет концентрация и соотношение активных форм кислорода (АФК) в воде водоема. Исследования, посвященные АФК, отличаются тем, что одни авторы в своих работах важную роль отводят окислительно-восстановительным процессам и содержанию перекиси водорода в среде [1], другие – активности супероксидного радикала или синглетному кислороду [2]. В зависимости от экологического состояния водной среды, роль отдельных форм АФК может быть определяющей в формировании качества воды. В природе перекись водорода образуется как побочный продукт при окислении многих веществ кислородом воздуха. Ее следы всегда содержатся в атмосферных осадках, а также образуются при воздействии на воду ультрафиолетовых лучей или озона. Увеличение концентрации перекиси водорода в водной среде может привести к окислительному стрессу гидробионтов. Однако, при нехватке перекиси водорода, содержание кислорода снижается в водоеме и окислительные процессы идут медленно, что приводит к ухудшению качества воды и к гибели большинства видов гидробионтов. Для роста и развития гидробионтов необходима не только перекись водорода, но и сбалансированность окислительно-восстановительных процессов с участием всех форм АФК. Показано, что синглетный кислород может окислять питательные вещества, переводить их в форму, хуже усваиваемую водорослями, что замедляет рост культуры [3]. Образование синглетного кислорода в водных экосистемах происходит, в основном, за счет фотохимических реакций с участием сенсibiliзирующих красителей. Среди природных веществ фотосенсибилизаторами могут быть некоторые экзометаболиты гидробионтов, а также вещества, попадающие в водную среду в результате лизиса клеток, например, хлорофилл, флавины, фикобилины, порфирины и промежуточные продукты их синтеза, ряд антибиотиков, хинин, рибофлавин и др. Содержание АФК в водоемах зависит от температуры воды, активности бактерий. Оно также может увеличиваться в водной среде в результате поступления отходов текстильной, фармакологической, лакокрасочной, косметической и др. отраслей промышленности. В настоящее время известно более 1250 веществ природного и антропогенного происхождения, обладающих свойствами генерировать АФК. В зависимости от физико-химических особенностей такие вещества могут очищать сточные воды, подавлять цветение вод, защищать материалы от обрастаний. В связи с возможным вредоносным действием таких веществ возникает необходимость поиска новых, в том числе и универсальных, способов их инактивации. Повреждающее действие синглетного кислорода, образующегося в присут-

ствии фотосенсибилизаторов на водоросли, может быть инактивировано с помощью шунгита. [4]. В шунгите Зажогинской породы (Карелия) обнаружены кремний, алюминий, железо, магний, калий, сера, кальций, фосфор, фуллерены и др. [5]. Фуллерены являются своеобразными донорами и акцепторами электронов, в связи с чем они влияют на структуру биологических мембран, изменяют каталитическую активность мембранных ферментов, регулируя окислительно-восстановительные процессы в водных системах [6,7,8]. Внимание исследователей разных специальностей (биологов, медиков, физиков, химиков), фуллерены привлекают из-за своей противовирусной активности, антирадикальных свойств, способности генерировать активные формы кислорода. В настоящее время применение и исследование фуллеренов ограничивается их высокой стоимостью, которая связана с низкой экономической эффективностью технологий получения и самих фуллеренов и их производных. Все вышесказанное о свойствах фуллеренов имело определяющее значение при выборе более доступных протекторов для активных форм кислорода в наших исследованиях. В связи с этим, для возможной защиты гидробионтов от действия АФК, нами был выбран шунгит, содержащий в своей структуре фуллерены. Способность шунгита очищать воду известна давно. Первые фильтры для очистки воды на основе шунгита были созданы в 1995 г. Предполагают, что вода, пропущенная через шунгит, обладает благоприятным действием на организм человека, в связи с чем продажа и популярность этого минерала успешно растет. В связи с привлечением внимания к терапевтическому и санитарному назначению шунгита возрастает интерес к исследованию механизмов и закономерностей его биологического действия.

В настоящей работе рассматривается влияние синглетного кислорода и перекиси водорода на рост и развитие популяции цианобактерии *Synechocystis* sp. PCC 6803 и *Anabaena variabilis* и изменение их резистентности в присутствии шунгита в культуральной среде.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния бенгальского розового, перекиси водорода и шунгита в различных сочетаниях на развитие культур цианобактерий.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были цианобактерии *Synechocystis* sp. PCC 6803 и *Anabaena variabilis* выращиваемые в конических колбах объемом 300 мл на среде BG 11 при круглосуточном освещении 15 микромоль квантов/м² с и температуре среды 25°C. Численность клеток подсчитывали в камере Горяева и оценивали по оптической плотности на спектрофотометре «Спекорд» UV-VIS при 680 нм. Ко-

эффицент корреляции оптической плотности (с учётом светорассеяния) от численности клеток составляет ($R^2 = 0,99$). Генератором синглетного кислорода служили фотосенсибилизатор бенгальский розовый $C_{20}H_2Cl_4Na_2O_5$ (фирмы Apolda) 5 мг/л. Перекись водорода (3%) для наших опытов была разбавлена до $2 \times 10^{-5} M$. В качестве ингибитора активных форм кислорода применялся шунгит 10 г/л. Шунгит предварительно обрабатывали, согласно инструкции изготовителя, с учетом специфики выращивания водорослей. Для этого гранулы шунгита промывали холодной водой, затем высыпали в 3-литровую стеклянную банку и настаивали в воде в течение 2 суток, после чего снова промывали дистиллированной водой для удаления посторонних примесей, и автоклавировали при 1 атм. 30 мин. После обработки шунгит добавляли в культуральную среду. В экспериментах использовали шунгит с Зажогинского месторождения от компании «Арго». Краситель, перекись водорода и шунгит добавляли в среду на 3-ий день после посева культуры. Кривые эффективности фотосинтеза были построены на основе данных, полученных на приборе «МЕГА-25» [9]. Интенсивность флуоресценции хлорофилла была рассчитана по показателям F_0 и F_m , [9]. Контролем служил рост водорослей в чистой среде без добавления шунгита, перекиси водорода и бенгальского розового.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Статистическую обработку результа-

тов проводили в программе Microsoft Office Excel 2010 с использованием пакета анализа данных. Для графического отображения полученных результатов, рассчитывали среднее число клеток водорослей и доверительный интервал. Оценку статистической значимости различий контрольной и опытных выборок проводили при помощи критерия Стьюдента для уровня значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Для выбора количества шунгита в целях использования его как протектора от АФК была подсчитана численность клеток цианобактерий в течение 15 суток при разных концентрациях вещества в питательной среде (рис. 1). Обнаружено, что 10 г/л шунгита благоприятствуют росту клеток, вместе с тем 50 г/л и 100 г/л замедляли рост культуры. Ранее в наших работах было показано, что для зеленых водорослей *Scenedesmus quadricauda* содержание шунгита 100 г/л является оптимальным условием для развития культуры, при более высоких концентрациях 200 г/л [3,4] и выше рост зеленых водорослей замедлялся. Цианобактерии были в 10 раз чувствительнее к действию шунгита, чем *Scenedesmus quadricauda*. При этом, в зависимости от содержания шунгита в среде, он может стимулировать рост клеток цианобактерии, подавлять их рост, или инактивировать действие токсиканта.

На рисунке 2 показано изменение роста клеток *Synechocystis sp. PCC 6803* при комбинированном воздействии бенгальского розового и шун-

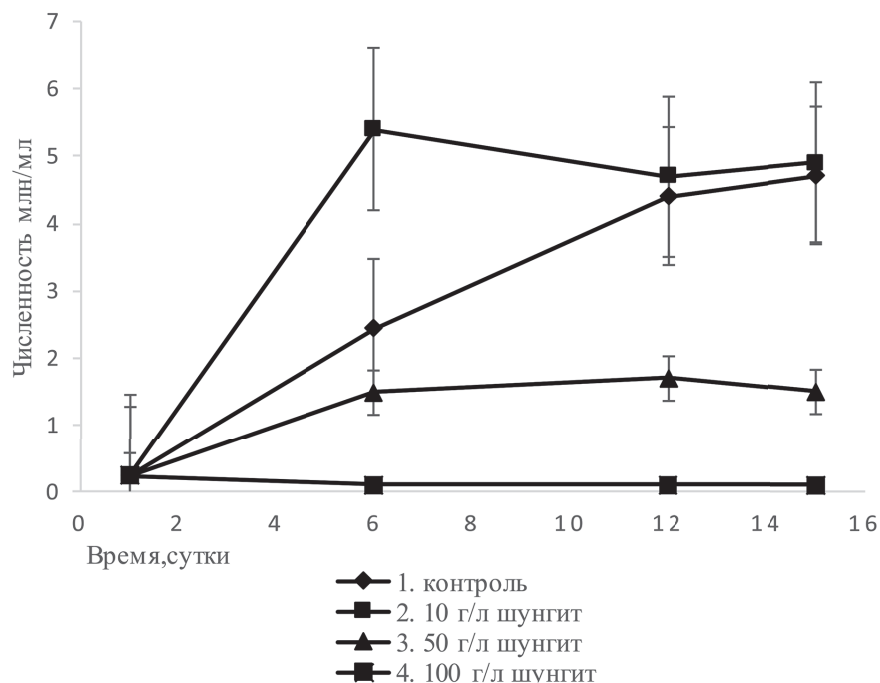


Рис.1. Изменение численности клеток (млн /мл) цианобактерии в зависимости от содержания шунгита в питательной среде.

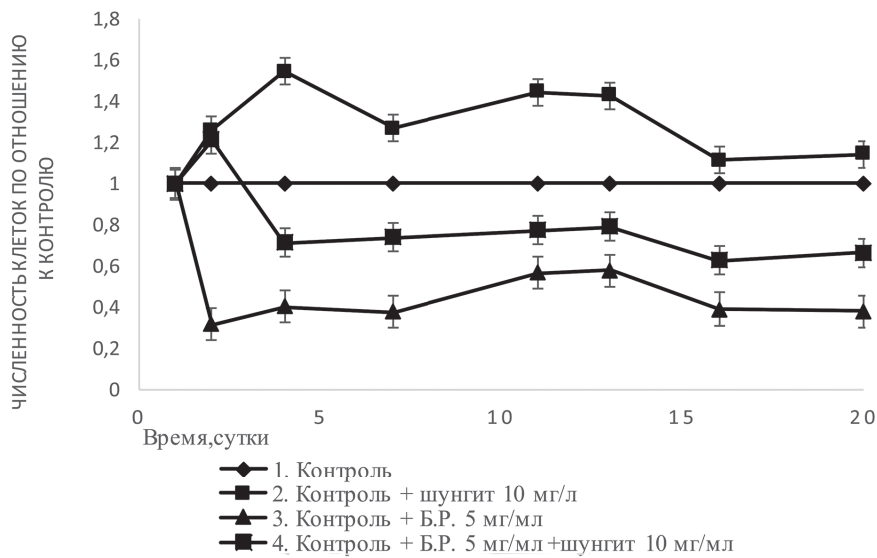


Рис. 2. Влияние бенгальского розового и шунгита на численность клеток *Synechocystis sp. PCC 6803* по отношению к контролю.

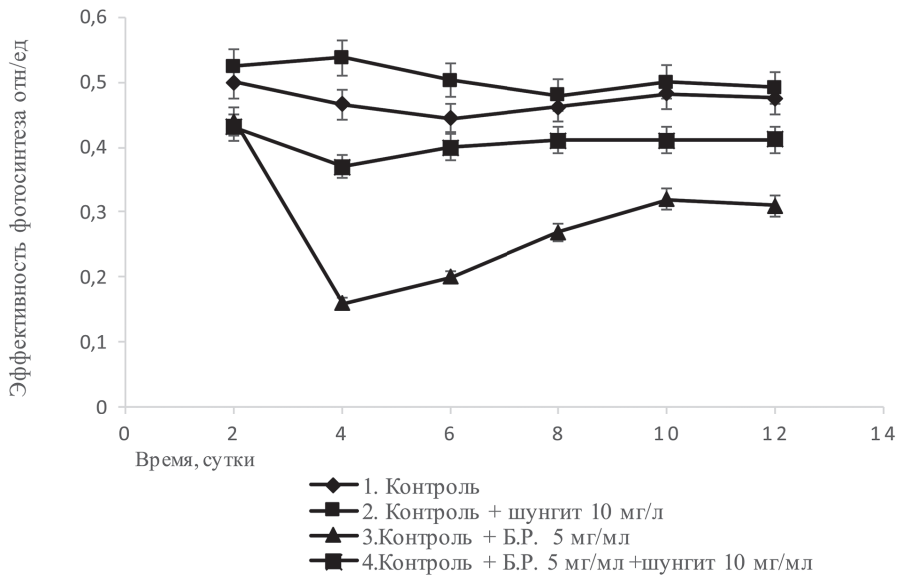


Рис. 3. Эффективность фотосинтеза клеток *Synechocystis sp. PCC 6803* при комбинированном воздействии бенгальского розового и шунгита

гита. Известно, что поглощение видимого света приводит к переходу молекулы бенгальского розового в возбужденное синглетное состояние (*R). $R_0 + h\nu \rightarrow *R$. Далее бенгальский розовый реагирует с O_2 и переводит его в возбужденное синглетное состояние. $*R + O_2 \rightarrow R_0 + {}^1O_2$. Затем синглетный кислород (1O_2) окисляет молекулу

субстрата (P). $P + {}^1O_2 \rightarrow PO_2$. Как видно из рисунка 2 при добавлении в среду 10 г/л шунгита рост культуры заметно активизировался по отношению к контролю в то время, как бенгальский розовый подавлял развитие культуры. Вместе с тем шунгит частично ослаблял токсическое действие 5 мг/л бенгальского розового при их сочетанном

воздействии. Ранее [3] было показано, что шунгит полностью подавлял токсическое действие бенгальского розового на клетки зеленых водорослей в аналогичных условиях. Рост зеленых водорослей *Scenedesmus quadricauda* восстанавливался до контрольного уровня, что свидетельствует о разной степени чувствительности этих микроорганизмов и к синглетному кислороду.

На рисунке 3 показана эффективность фотосинтеза (ψ), т.е. изменения фотохимического квантового выхода фотосистемы (ФС) II в различных условиях культивирования *Synechocystis* sp. PCC 6803. $\psi = F_v/F_m$, рассчитанная по формуле $\psi = (F_m - F_0)/F_m$, где F_0 – интенсивность флуоресценции при открытых реакционных центрах (РЦ), F_m – интенсивность флуоресценции при закрытых реакционных центрах.

Как видно из рисунка, эффективность фотосинтеза снижалась при наличии бенгальского розового в среде. При совместном присутствии шунгита и бенгальского розового токсическое действие синглетного кислорода частично ослаблялось шунгитом.

Далее проводилось исследование влияния перекиси водорода, как одной из форм АФК, на цианобактерий *Anabaena variabilis*. На рисунке 4 показано изменение оптической плотности растущих культур. Установлено, что шунгит стимулировал рост культуры. В присутствии в среде только перекиси водорода рост культуры замедлялся. В присутствии в среде шунгита и перекиси водорода рост клеток восстанавливался до уровня контроля начиная с 7 дня. Это связано

с тем, что перекись водорода и синглетный кислород обладают разной степенью окислительной активности и отличаются механизмами воздействия на цианобактерии.

На рисунке 5 показано изменение эффективности фотосинтеза клеток цианобактерии. Как и в случае с оптической плотностью культуры (рис. 3) шунгит стимулировал рост клеток. При совместном присутствии в культуральной среде шунгита и перекиси водорода эффективность фотосинтеза снижалась на 4 день меньше, чем в присутствии только перекиси водорода. Далее, в обоих случаях, эффективность фотосинтеза восстанавливалась до уровня в контрольных пробах (рис.5). В присутствии синглетного кислорода и шунгита в среде эффективность фотосинтеза на 4 день снижалась, а в присутствии только синглетного кислорода снижение роста культуры заметно усиливалось (рис. 3). При этом эффективность фотосинтеза не восстанавливалась до уровня контроля в конце опыта

Как видно, эффективность фотосинтеза в первые сутки для *Synechocystis* sp. PCC 6803 и *Anabaena variabilis* близка по значениям, но токсическое действие в течение роста культуры отличалось. Похожая зависимость наблюдалась при оценках по численности клеток (рис. 2 и 4). Эти факты свидетельствуют о том, что механизм повреждения клеток перекисью водорода и синглетным кислородом отличается.

Заключение. Ответные реакции популяции клеток цианобактерии, используемых в опытах (эффективность фотосинтеза, численность,

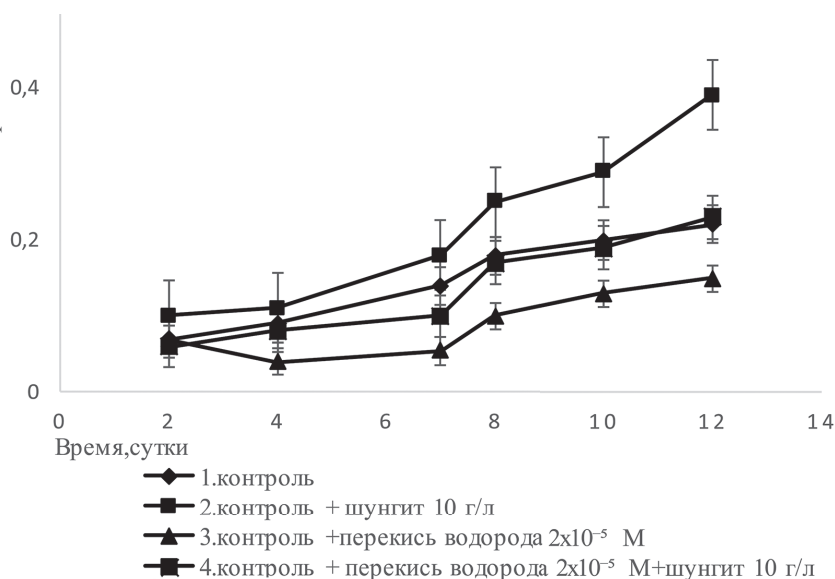


Рис .4. Изменение оптической плотности культур цианобактерии *Anabaena variabilis* ($D = 680$ нм) при комбинированном воздействии перекиси водорода и шунгита

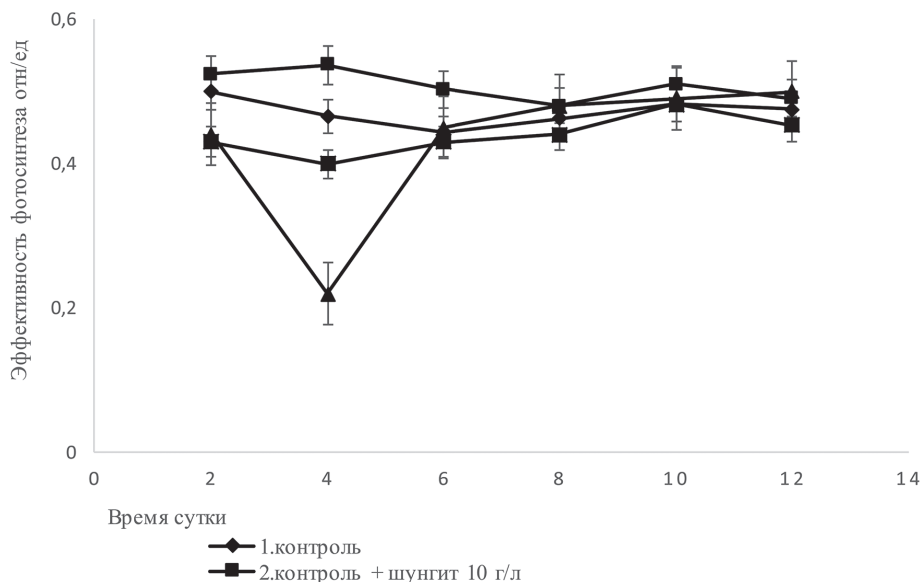


Рис.5. Эффективность фотосинтеза клеток *Anabaena variabilis* при комбинированном воздействии перекиси водорода и шунгита.

оптическая плотность) в присутствии АФК и шунгита отражают различные состояния популяции и не могут заменить друг друга, хотя тенденция, обнаруженная разными методами, сходна. При низких концентрациях в среде культивирования шунгит стимулирует рост культуры, при более высоких – подавляет. В конечном итоге мы видим увеличение или снижение численности клеток и эффективности фотосинтеза по отношению к контролю. Шунгит дезактивирует АФК, и тем самым защищает водоросли от их токсического действия. В этом процессе шунгит проявляет себя как антиоксидант. Шунгит восстанавливает различные окислители, сенситизаторы и др. соединения, переводя их в неактивное состояние. Возможно также, что во время роста культуры, когда количество экзометаболитов в среде увеличивается, шунгит выступает как сорбент метаболитов, снижая их ингибирующее действие. Токсичное действие шунгита при больших концентрациях (100 г/л для цианобактерии и 200 г/л – для зеленых водорослей) связано с усилением каталитических абсорбционных свойств этого вещества и с увеличением пороговых концентраций ионов переменной валентности. Механизм биологического действия компонентов шунгита в настоящее время в литературе обсуждается с разных точек зрения, что связывают со свойствами фуллеренов.

Анализ наших данных показывает, что резистентность к шунгиту и АФК зеленых водоро-

слей и цианобактерии отличаются в десятки раз [4]. Это объясняется структурными особенностями строения клеток водорослей и бактерий.

Перекись водорода обладает менее выраженным токсическим действием, чем синглетный кислород. Известно, что перекись водорода вызывает разрушение клеточной стенки микроорганизмов. Такая бактерицидная активность перекиси водорода связана с высокой окислительной способностью этого вещества. Проникая в клетку перекись водорода, при взаимодействии с оксидазными ферментами, окисляется до воды и кислорода. Этим частично можно объяснить меньшую токсичность перекиси водорода. Синглетный кислород проникает в клетку и приводит к окислению многих биологически важных соединений.

На основании литературных данных и наших исследований вопрос об использовании шунгита, как протектора от действия токсикантов для очистки воды намного сложнее, поскольку резистентность цианобактерии и водорослей к АФК и шунгиту отличаются в десятки раз. Т.е., в зависимости от поставленной задачи (защита качества воды, подавление или стимуляция роста различных видов гидробионтов) выбор концентрации шунгита должен быть разным. При комбинированном действии шунгита и токсикантов механизм действия шунгита неспецифичен, что указывает на его возможное использование, как универсального средства для очистки воды от различных загрязняющих веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пискарев И.М.; Образование переноси водорода в водных растворах под действием УФ-с излучения; Химия высоких энергий; 2018;(3): 194-198.
 2. Voeikov V.L., Vilenskaya N.D., Minh Ha Do, Malysenko S.I., Buravleva E.V., Yablonskaya O.I., Timofeev K.N. The stable nonequilibrium state of bicarbonate aqueous systems. *Journal of Physical Chemistry A*. 2012; 86; (9): 1407-1415.
 3. Даллакян Г.А., Погосян С.И., Ипатова В.И. Комбинированное действие шунгита и тяжелых металлов на развитие

популяции микроводорослей. *Биология внутренних вод*. 2018; (1): 107-112.
 4. Даллакян Г.А., Агеева И.В., Братковская Л.Б. Влияние шунгита на функциональную активность микроводорослей *Scenedesmus quadricauda*. *Вода: химия и экология*; 2013; 10: 102-106.
 5. Buseck P.R., Tsipursky S.J., Hettich R. Fullerenes from the geological environment. *Science*. 1992; 257; (5067): 215-17.
 6. Пиотровский Л.Б., Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М., Думпис М.А., Киселев О.И. Механизмы биологического

действия фуллеренов - зависимость от агрегатного состояния. *Психофармакол. биол. наркол*. 2007; 7(2): 1548-54.
 7. Ширинкин С.В., Шапошников А.А., Волкова Т.О., Андриевский Г. В., Давыдовский А. Г. Гидратированный фуллерен как инструмент для понимания роли особых структурных свойств водной среды живого организма для его нормального функционирования; *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Естеств. Науки*; 2012; № 9: 122-129.
 8. Andrievsky G.V., Bruskov V.I., Tykhomyrov

A.A., Gudkov S.V. Peculiarities of the antioxidant and radioprotective effects of hydrated C60 fullerene nanostructures in vitro and in vivo. *Free Radical Biol. Med*; 2009; 47: 786-793.
 9. Погосян С.И., Гальчук С.В., Казимирко Ю.В., Конохов И.В., Рубин А.Б. Применение флуориметра "МЕГА-25" для определения количества фитопланктона и оценки состояния его фотосинтетического аппарата. *Вода: химия и экология*. 2009; (6): 34-40.

REFERENCES:

1. Piskarev I.M. The formation of hydrogen peroxide in aqueous solutions under the action of UV-c radiation. *High-energy chemistry*. 2018; (3): 194-198. (in Russian)
 2. Voeikov V.L., Vilenskaya N.D., Minh Ha Do, Malysenko S.I., Buravleva E.V., Yablonskaya O.I., Timofeev K.N. The stable nonequilibrium state of bicarbonate aqueous systems. *Journal of Physical Chemistry A*. 2012; 86; (9): 1407-1415.
 3. Dallakyan G.A., Pogosyan S.I., Ipatova V.I. The combined effect of shungite and heavy metals on the development of the microalgae population. *Biology of inland*

waters. 2018; (1): 107-112 (in Russian).
 4. Dallakyan G.A., Ageeva I.V., Bratkovskaya L.B. The effect of schungite on the functional activity of *Scenedesmus quadricauda* microalgae. *Water: chemistry and ecology*. 2013; 10: 102-106 (in Russian).
 5. Buseck P.R., Tsipursky S.J., Hettich R. Fullerenes from the geological environment. *Science*; 1992; 257: 215-17.
 6. Piotrovskiy L.B., Eroplkin M.Yu., Eroplkina E.M., Dumpis M.A., Kiselev O.I. The mechanisms of the biological action of fullerenes - dependence on the state

of aggregation. *Psychopharmacological biological narcology*. 2007; 7 (2): 1548-54 (in Russian).
 7. Shirinkin S.V., Shaposhnikov A.A., Volkova T.O., Andrievskiy G.V., Davydovskiy A. G. Hydrated fullerene as a tool for understanding the role of the special structural properties of the aquatic environment of a living organism for its normal functioning. *Scientific statements BelSU. Ser. Natures Science*. 2012; 9: 122-129 (in Russian).
 8. Andrievsky G.V., Bruskov V.I., Tykhomyrov A.A., Gudkov S.V. Peculiarities of the

antioxidant and radioprotective effects of hydrated C60 fullerene nanostructures in vitro and in vivo. *Free Radical Biol. Med*. 2009; 47: 786-793.
 9. Pogosyan S.I., Gal'chuk S.V., Kazimiro Yu.V., Konyukhov I.V., Rubin A.B. Use of fluorometer "MEGA-25" to determine the amount of phytoplankton and to assess the state of its photosynthetic apparatus. *Water: chemistry and ecology*. 2009; 6: 34-40 (in Russian).

G.A. Dallakyan

COMBINED EFFECT OF REACTIVE OXYGEN FORMS AND SHUNGITE ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CYANOBACTERIA

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

It has been shown that hydrogen peroxide, singlet oxygen and shungite affect the development of the population of cyanobacteria *Anabaena variabilis* and *Synechocystis sp. PCC 6803* in different directions. The growth of cyanobacteria culture slows down in the presence of photosensitizer and hydrogen peroxide. In this case, the number of cells depends on the amount of shungite in the environment. Cyanobacteria *Anabaena variabilis* and *Synechocystis sp. PCC 6803* grow better in the presence of 10 g/L shungite, but growth is suppressed at 100 g/L. Shungite at 10 g/L protects cultures from the toxic effects of Bengal pink and hydrogen peroxide, which was determined by the level of photosynthesis efficiency and cell amounts. The growth of *Anabaena variabilis* (in terms of optical density at 680 nm) has been found to slow down in the presence of only hydrogen peroxide relative to the control. The growth of *Anabaena variabilis* in the presence of shungite and hydrogen peroxide is restored to the level of control samples. The number of cyanobacterium *Synechocystis sp. PCC 6803* cells slows down significantly in the presence of singlet oxygen. Being combined with singlet oxygen, shungite partially inactivates the action of Bengal pink. At the end of the experiment, the growth of the culture is restored to 60% compared to the control. A similar relationship is observed when evaluating the effectiveness of photosynthesis of cyanobacteria *Anabaena variabilis* and *Synechocystis sp. PCC 6803*. Thus, singlet oxygen is more toxic than hydrogen peroxide. This may be due to different mechanisms of action of hydrogen peroxide and singlet oxygen on cyanobacteria growth. Depending on the content in the water, shungite can stimulate or inhibit the growth of cyanobacteria cells, inactivate the action of a toxicant.

Keywords: cyanobacteria, *Anabaena variabilis*, *Synechocystis sp. PCC 6803*, reactive oxygen species, shungite, cell growth and photosynthesis efficiency.

Quote: G.A. Dallakyan. Combined effect of reactive oxygen forms and shungite on the growth and development of cyanobacteria. *Toxicological Review*. 2020; 3:19-25.

Переработанный материал поступил в редакцию 10.06.2019 г.

▶ КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

УДК 615.099 : 616.24 : 661.977

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-26-32

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИХЛОРАНГИДРИДА УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

П.Г. Толкач

ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
МО РФ, 191044, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Аварийные ситуации на промышленных объектах, которые используют фосген в качестве исходного сырья для синтеза химических соединений, могут стать источником формирования стойкого очага химического заражения. Фосген оказывает ацилирующее действие на макромолекулы компонентов аэрогематического барьера, что приводит к развитию токсического отёка лёгких. На сегодняшний день не известно, какой компонент аэрогематического барьера (слой сурфактанта, альвеолоциты или эндотелиоциты) служит первичной мишенью для этого токсиканта. В проведённом экспериментальном исследовании (*in vitro*) было выявлено, что воздействие фосгена на сурфактант (ООО Биосурф, Россия) не приводило к снижению основных фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолин), однако способствовало увеличению содержания соединений из группы лизофосфатидилэтаноламинов (провоспалительные агенты). В исследовании (*in vivo*) при внутрибрюшинном введении фосгена лабораторных животным (крысам) признаков воспалительной реакции со стороны компонентов брыжейки тонкой кишки не обнаружено. Патологических изменений в лёгких и печени животных, получавших фосген внутрибрюшинно, также не выявлено.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что эндотелиоциты, расположенные в аэрогематическом барьере не играют ведущей роли в инициации провоспалительного каскада в тканях лёгких после ингаляционного воздействия фосгена. Первичным источником провоспалительных медиаторов, приводящих к развитию токсического отёка лёгких, могут быть альвеолоциты и/или компоненты сурфактанта.

Ключевые слова: фосген, токсический отёк лёгких, воспалительные процесс, аэрогематический барьер, серозно-гематический барьер.

Цит: П.Г. Толкач. Изучение механизма пульмонотоксического действия дихлорангидрида угольной кислоты. Токсикологический вестник. 2020; 3:26-32.

Введение. Фосген (дихлорангидрид угольной кислоты, COCl_2) – важный компонент, широко используемый в химической промышленности. Общемировое производство фосгена превышает 5 млн тонн/год. Например, в 2015 году в мире было синтезировано около 8,5 млн тонн фосгена. Основным производителем и потребителем фосгена на сегодняшний день является Китай (36,64 % от всего произведённого фосгена в мире, Европа – 30,67 %, Северная Америка – 19,83 %). По аналитическим

прогнозам в период с 2017 по 2021 год возможен прирост производства фосгена на 5,13 %. Порядка 72,25 % всего фосгена используют при синтезе изоцианатов, которые широко применяют в системах реактивного литья под давлением, для синтеза термопластичных смол, высокоэффективных термопластичных эластомеров, эластичных пенополиуретанов, клеев, герметиков и др. [1]. Производимая из фосгена продукция с каждым годом находит всё более широкое применение в деятельности человека, поэтому произ-

водство и потребление фосгена не теряет своей актуальности в современном обществе.

Фосген транспортируют в железнодорожных и автомобильных цистернах, контейнерах и баллонах, которые служат временным его хранилищем. Обычно фосген хранят в сжиженном состоянии при температуре окружающей среды под давлением собственных паров $6 \div 18$ кгс/см² в наземных цилиндрических горизонтальных резервуарах. Максимальные объемы хранения составляют 52 тонны. Известны чрезвычайные ситуации на промышленных объектах, сопровождающиеся выбросом фосгена в окружающую среду и поражением людей (г. Цицикар, Китай, 2008 год, г. Le Pont-da-Claix, Франция 2012 год, компания DuPont, США 2014 год, и др.).

Таким образом, сохраняется риск возникновения аварийных ситуаций техногенного характера на соответствующих предприятиях, транспортных объектах, сопровождающихся поступлением фосгена в окружающую среду с формированием очага стойкого химического заражения.

Ингаляционное воздействие фосгена приводит к развитию токсического отёка лёгких (ТОЛ) [2]. Согласно данным литературы, фосген, взаимодействуя с компонентами аэрогематического барьера (АГБ) [3, 4], вступает в реакции нуклеофильного присоединения и нуклеофильного замещения с макромолекулами, содержащими $-NH_2$, $-SH$ и $-OH$ группы. Данные реакции могут приводить к активации провоспалительного каскада и развитию воспаления в тканях лёгких [4]. Однако, окончательно не установлено, какой компонент АГБ (слой сурфактанта, альвеолоциты или эндотелиоциты) представляет собой первичную мишень, воздействие на которую фосгена приводит к выбросу провоспалительных медиаторов и инициации воспалительной реакции в лёгких.

Первый барьер на пути поступления фосгена представлен слоем сурфактанта. Лёгочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз. Основная доля фосфолипидов (ФЛ) сурфактанта представлена фосфатидилхолином (ФХ) ($70 \div 75$ % от всех ФЛ). ФХ на $60 \div 65$ % представлен его насыщенной формой, содержащей два остатка пальмитиновой кислоты – дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ) ($60 \div 65$ % от всего ФХ) [5]. Помимо остатков пальмитиновой кислоты в составе ФХ могут быть другие ненасыщенные жирные кислоты, например арахидоновая кислота ($0,49 \pm 0,09$ % от всех жирных кислот в его составе) [6]. В результате разрушения ФЛ могут образовываться остатки жирной кислоты, например арахидоновой, являющейся источником провоспалительных

медиаторов [7]), и лизофосфатидилхолины (неактивные предшественники липидных провоспалительных медиаторов (FAT) [8].

Таким образом, воздействие фосгена на ЛС может приводить к разрушению ФЛ с образованием провоспалительных медиаторов (лизофосфатидилхолины и арахидоновая кислота), запускающих каскад воспалительных реакций.

За слоем лёгочного сурфактанта следует слой альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Взаимодействие фосгена с макромолекулами этих клеточных компонентов также может приводить к высвобождению провоспалительных медиаторов и инициации воспалительного процесса [3, 4]. Для поиска первичной клеточной мишени действия фосгена (альвеолоцит или эндотелиоцит) в эксперименте можно использовать другие селективные тканевые барьеры, например, серозно-гематический барьер, представленный висцеральной брюшиной.

Поверхность брюшины выстлана одним слоем мезотелиоцитов, закреплённых на базальной мембране, которая лежит на слое коллагеновых и эластичных волокон, содержащих кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные окончания. Брюшина представляет селективный барьер для жидкости и клеток, перемещающихся между кровотоком и полостью брюшины, представленный стенкой капилляра, соединительной тканью и мезотелиоцитом. Небольшие молекулы (менее 4 нм) могут свободно проникать как через плазмолемму мезотелиоцита посредством простой диффузии, так и через межклеточные контакты между ними [9]. Вследствие этого, проницаемость брюшины, в первую очередь, ограничена свойствами капиллярного эндотелия [10]. Таким образом, если предположить, что первичной клеточной мишенью фосгена в АГБ является эндотелиоцит, то внутрибрюшинное введение фосгена будет способствовать развитию неинфекционного воспалительного процесса в полости брюшины.

Цель исследования: определить первичную клеточную мишень в структуре аэрогематического барьера, взаимодействие фосгена с которой приводит к инициации воспалительного процесса и развитию токсического отёка лёгких.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовали белых крыс-самцов, массой $200 \div 220$ г. При проведении экспериментов выполняли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, в том числе по гуманному отношению к ним. Сформированы три репрезентативных группы особей: внутрибрюшинное введение атмосферного воздуха (негативный контроль), ингаляционное введение фосгена, внутрибрюшинное введение фосгена. Фосген получали ex tempore и проводили его апплика-

цию животным в герметичной камере объёмом 0,1 м³ в течение 30 мин, концентрация фосгена составляла 100 ppm (LCt=3000 ppm/мин). Внутрибрюшинно газоздушную смесь, содержащую фосген в концентрации 3000 ppm, вводили шприцом в объёме 5 мл. Концентрацию фосгена контролировали газоанализатором Porta Sens II (ATI, США).

Животных выводили из эксперимента через 60 мин после воздействия передозировкой золетила (Valdefar, Франция). Для гистологического исследования при аутопсии отбирали участки тонкой кишки с брыжейкой, печень и лёгкие. Полученные материалы фиксировали 10 % раствором нейтрального формалина, гистологические препараты готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты исследовали на светооптическом микроскопе МИКМЕД-6 («Аналит-Нева», Россия) и выполняли фоторегистрацию.

Исследование влияния фосгена на сурфактант осуществляли *in vitro*. Сурфактант VL (ООО Биосурф, Россия) массой 80 мг растворяли в 0,9% NaCl – 20,0 мл, нагретом до 37,0°C. Полученную суспензию переливали в чашки Петри (4 пробы по 5 мл). Пробы № 2, 3 и 4 помещали поочерёдно в ингаляционную камеру. В течение 15 мин каждую пробу подвергали воздействию фосгена в концентрациях 10, 100 и 2000 ppm, соответственно. Пробу № 1 (контроль) помещали в ингаляционную камеру, где содержали в атмосферном воздухе в течение 15 мин. После окончания воздействия проводили качественный и количественный анализ каждой пробы.

Идентификацию и количественное определение фосфолипидов, входящих в состав сурфактанта, проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным

тройным квадрупольным масс-детектированием (Thermo UltiMate 3000RS с масс-детектором TSQ Quantum Access Max). Хроматографический анализ выполняли при следующих условиях: колонка Hamilton PRP-3 300Å 150*2,1 мм 10 µm; подвижная фаза: А: 0,1 % CF₃COOH в деионизованной воде; В: 0,1 % CF₃COOH / 10 % H₂O / 15 % ACN в изопропанол; скорость потока: 0,4 мл/мин; температура термостата: 35° С; объём ввода: 15 µl. В качестве стандартного вещества использовали образец сурфактанта, растворённого в 0,9 % NaCl. Анализ компонентов сурфактанта проводили в режиме Full Scan MS1 в диапазоне 50-1000 m/z с регистрацией положительных ионов, подтверждение структуры идентифицированных соединений проводили с помощью tandemной масс-спектрометрии в режиме SIM product Full Scan путём разбиения родительского иона и регистрации его осколков.

Результаты и обсуждение. Ингаляционное воздействие фосгена в выбранной концентрации приводило к формированию ТОЛ уже через 60 мин после окончания воздействия. Отмечали выраженную мононуклеарную инфильтрацию перивазального и перибронхиального интерстиция с утолщением межальвеолярных перегородок при полнокровии преимущественно ёмкостных сосудов гемомикроциркуляторного русла. Прослеживали выход лейкоцитов и эритроцитов в альвеолярное пространство, накопление гомогенного эозинофильного альбуминсодержащего трансудата в альвеолах (рис. 2).

На брыжейке тонкой кишки животных группы негативного контроля изменений после внутрибрюшинного введения атмосферного воздуха не выявлено. Полигональные клетки мезотелия без дефектов формировали монослой над подле-

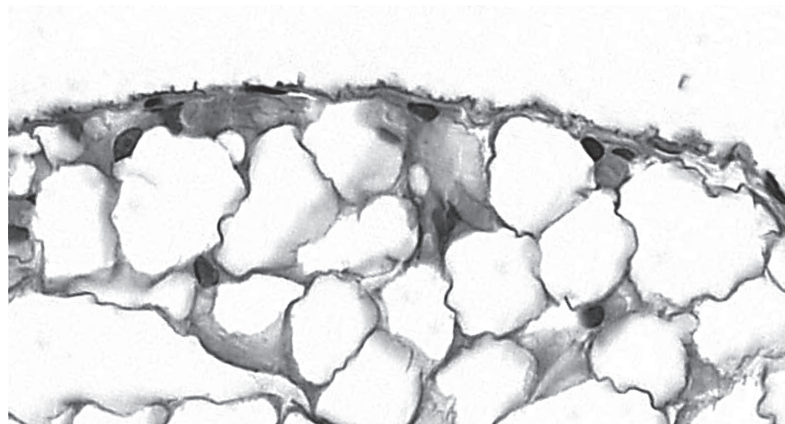


Рис. 1. Участок висцеральной брюшины с уплотненными полигональными мезотелиоцитами, адипоцитами и капиллярами в группе негативного контроля. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×400.

жащими фенестрированными капиллярами частично заполненными эритроцитами (рис. 1).

При внутрибрюшинном введении фосгена структура брыжейки тонкой кишки не отличалась от группы негативного контроля. На импрегнированных тотальных препаратах мезотелиоциты с четкими контурами без дефектов покрывали структуры соединительной ткани. Изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла и признаков перераспределения крови в сосудах гемомикроциркуляторного русла не выявлено (рис. 3). Важно отметить, что при микроскопическом исследовании лёгких и печени животных, которым фосген был введён внутрибрюшинно, патологических изменений также не выявлено.

В результате проведения хроматографического анализа в пробах сурфактанта определяли соединения по выделенным ионам $m/z = 734,5$ и $760,5$, которые соответствовали дипальмитоилфосфатидилхолину ($C_{40}H_{80}NO_8P$) и ненасыщенному

фосфатидилхолину ($C_{42}H_{82}NO_8P$), предположительно – 1-пальмитоил-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, соответственно (рис. 4). Изменения содержания основных фосфолипидов в пробах сурфактанта *in vitro* после воздействия фосгена обнаружено не было.

В пробах № 2, 3 и 4 после воздействия фосгена наблюдали увеличение содержания ионов $499,4 m/z$ и $526,2 m/z$, предположительно соединений из группы лизофосфатидилэтаноламинов – 1-арахидоноил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин и 1-докозагексаеноил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин (рис. 5) [11].

Проблема отравления фосгеном весьма актуальна в наши дни, что связано с его широким использованием как исходного компонента для химической промышленности. На сегодняшний день отсутствуют средства специфической терапии ТОЛ вызванного отравлением фосгеном [2]. Вероятно, это связано с отсутствием чёткого понимания механизма токсического действия

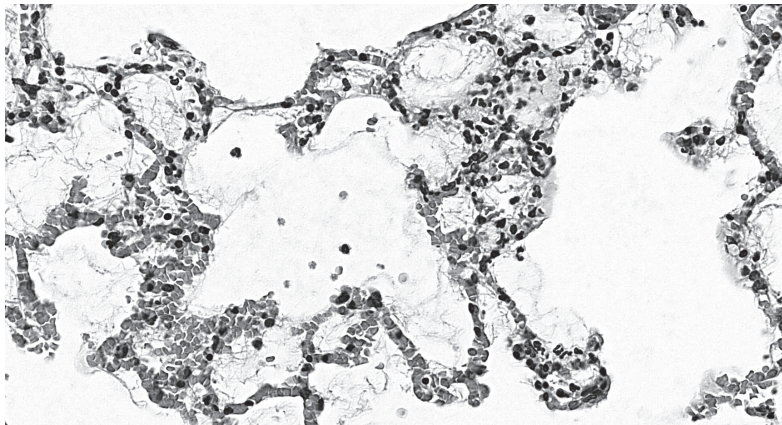


Рис. 2. Ацинус паренхимы легкого с белковым выпотом, в составе которого определяются эритроциты и полиморфноядерные лейкоциты, на фоне полнокровия сосудов локально утолщенных межальвеолярных перегородок при формировании токсического отёка лёгкого через 1 час после ингаляционного отравления фосгеном. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

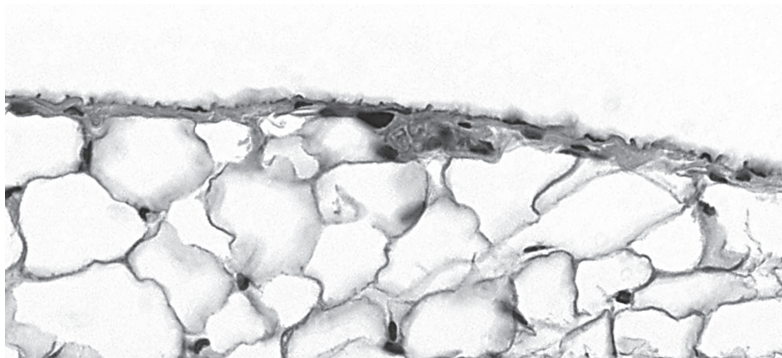


Рис. 3. Участок висцеральной брюшины с истонченными полигональными мезотелиоцитами, адипоцитами и неизменными капиллярами через 1 час после внутрибрюшинного введения фосгена. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

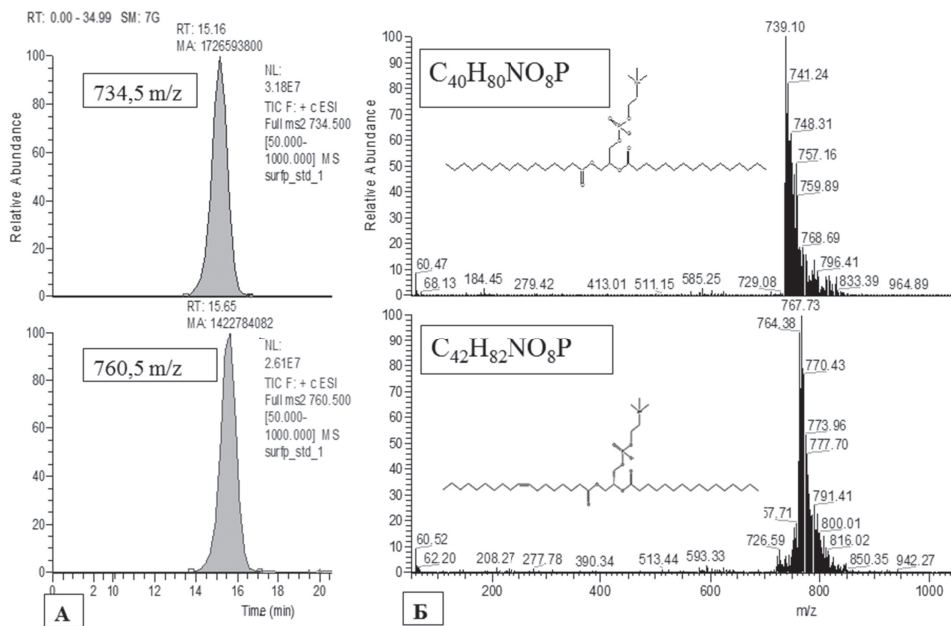


Рис. 4. А. Хроматограмма пробы № 1 сурфактанта (контроль), RT = 18,79 мин, 19,53 мин., по выделенным ионам m/z = 734,5 и 760,5. Б. Масс-спектр пробы № 1 сурфактанта (контроль), RT = 15,16 мин, 15,65 мин

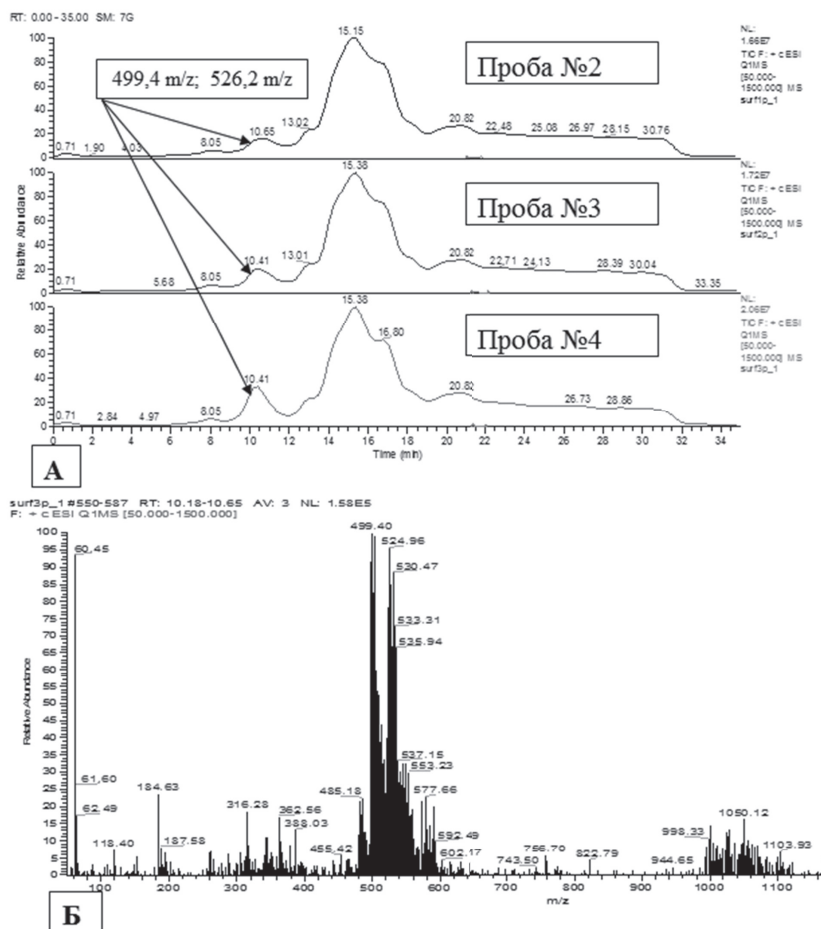


Рис. 5. А. Масс-хроматограмма проб № 2, 3, 4 (после воздействия фосгена в концентрациях 10, 100 и 2000 ppm) в полном ионном токе. Б. Масс-спектр пробы № 4 (после воздействия фосгена в концентрации 2000 ppm), RT = 10,41 мин

фосгена. Согласно современным данным фосген воздействует на компоненты АГБ, что приводит к выбросу провоспалительных медиаторов и запуску каскада воспалительных реакций. Данная цепь событий приводит к увеличению проницаемости АГБ, выходу внутрисосудистой жидкости в альвеолярное пространство, что клинически проявляется в виде ТОЛ [12].

В проведённом экспериментальном исследовании было выявлено, что ингаляционное воздействие фосгена в концентрации 100 ppm (экспозиция – 30 мин) через 60 мин приводило к изменениям гистоархитектоники паренхимы лёгких. Отмечали воспалительную реакцию, сопровождающуюся экстравазальным пропотеванием жидкости, плазматическим пропитыванием структур соединительной ткани и, в конечном счете, выходом трансудата в альвеолярное пространство (рис. 1). Полученные результаты соответствуют данным о роли активации провоспалительных факторов в фосген-индуцированном остром поражении лёгких [3, 6].

Для поиска первичной клеточной мишени фосгена была выбрана модель серозно-гематического барьера, представленного висцеральной брюшиной [9]. С учётом того, что мезотелиоциты свободно проницаемы для молекул, размер которых меньше 4 нм (размер молекулы фосгена около 200 пм), а слой коллагеновых и эластичных волокон не ограничивает проникновение веществ [10], можно предположить, что фосген, введённый внутрибрюшинно, в первую очередь, будет воздействовать на эндотелиоциты капилляров. Таким образом, если фосген, первично воздействуя на эндотелиоциты, приводит к запуску провоспалительного каскада, то при внутрибрюшинном введении фосгена возможно развитие типичной воспалительной реакции в брюшине.

Введение фосгена в брюшинную полость не вызывало изменений структуры брыжейки тонкой кишки. При микроскопическом исследовании после внутрибрюшинного введения фосгена признаков воспалительной реакции и некроза, не отмечено. При микроскопическом исследовании лёгких и печени группы животных, получавших фосген внутрибрюшинно, патологических изменений в этих органах не отмечали, что также исключает вероятность участия эндотелия и его метаболических систем в качестве первичных клеточных эффекторов фосгена.

Основное отличие между серозно-гематическим и аэрогематическим барьерами заключается в элементах, обращённых к брюшинному и альвеолярному пространствам. В первую очередь, это слой сурфактанта, который отсутствует в серозно-гематическом барьере. Помимо этого альвеолоциты, в особенности I типа, в отличие от мезотелиоцитов экспрессируют различные

провоспалительные маркёры (II-6, II-8, II-1 β , II-10, II-18, TNF α) [9]. Таким образом, отсутствие воспалительной реакции в брюшине, после внутрибрюшинного введения фосгена, свидетельствует о том, что эндотелиоциты не представляют собой первичную клеточную мишень этого токсиканта.

При проведении исследования *in vitro* в пробе № 1 сурфактанта (контроль) методом ВЖХ были обнаружены основные фосфолипиды сурфактанта – ДПФХ (в концентрации 1,6 мг/мл) и ненасыщенный фосфотидилхолин ((в концентрации 1,0 мг/мл)) (рис. 4). После воздействия фосгена (в концентрациях в 20 раз превышающие LC₅₀) не было обнаружено снижения содержания основных ФЛ в сурфактанте. Можно предположить, что непосредственное воздействие фосгена на сурфактант не приводит к значимому снижению содержания основных ФЛ (в частности ДПФХ). Однако в пробах сурфактанта № 2, 3 и 4 было отмечено дозозависимое увеличение содержания соединений из группы лизофосфатидилэтаноламинов (рис. 5). Лизофосфолипиды – соединения, обладающие провоспалительным действием, образующиеся при разрушении одной сложноэфирной связи между остатком жирной кислоты и глицеролом [8]. При анализе данных литературы не было обнаружено реакций, посредством которых фосген способен непосредственно разрушить сложноэфирную связь в ФЛ. Можно предположить, что увеличение содержания лизофосфатидилэтаноламинов в пробах сурфактанта после ингаляции токсиканта, связано с опосредованным воздействием фосгена или на ФЛ или на специфические белки сурфактанта. Появление провоспалительных агентов вследствие взаимодействия фосгена с компонентами сурфактанта может запускать каскад воспалительных реакций, приводящих к развитию токсического отёка лёгких.

Заключение. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что эндотелиоциты, расположенные в аэрогематическом барьере, не играют ведущей роли в инициации провоспалительного каскада в тканях лёгких после ингаляционного воздействия фосгена. Первичным источником провоспалительных медиаторов, приводящих к инициации воспалительной реакции и развитию токсического отёка лёгких, могут быть альвеолоциты и/или компоненты сурфактанта. Задачей наших дальнейших экспериментальных исследований будет установление окончательной первичной мишени токсического действия фосгена.

Благодарности. Автор выражает благодарность за помощь в проведении исследований доктору биологических наук доценту Никифорову А.С., доктору медицинских наук Венгеровичу Н.Г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Phosgene Market 2017. Digital Journal. 2017. Available at: <http://www.digitaljournal.com/pr/3387723>. Дата обращения 03.03.2019 года.
2. Sciuto A.M., Hurt H.H. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 565-80.
3. Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? *Clin. Toxicol.* 2011; 49: 61-71.
4. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradise D.C., Ray R. Andres D.K., Benton B.J. [et al.] Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol. Lett.* 2016; 244: 8-20.
5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология.* 2014; 10(3): 51-73.
6. Schmidt R., Meier U, Yabut-Perez M., Walmrath D. Grimminger F, Seeger W. [et al.] Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia / *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 95-100.
7. Хурцилава О.Г. ред. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография. СПб. Изд-во СЗГМУ им. И.И.Мечникова; 2012.
8. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013.
9. Mills S.E. ed. *Histology for pathologists*, 3rd ed. Lippincott Willis & Wilkins, 2007: 547-562.
10. Nagel W., Kuschinsky W. Study of the permeability of the isolated dog mesentery. *Europ. J. Clin. Invest.* 1970; 1: 149-54.
11. Suárez-García S., Arola L., Pascual-Serrano A., Arola-Amal A., Aragón G., Bladé C. [et al.] Development and validation of a UHPLC-ESI-MS/MS method for the simultaneous quantification of mammal lysophosphatidylcholines and lysophosphatidylethanolamines in serum. *Journal of Chromatography.* 2017; 1055-1056: 86-97.
12. Filipczak P.T., Senft A.P., Seagrave J.C., Weber W., Kuehl P.J., Fredenburgh L.E. [et al.] NOS-2 inhibition in phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol. Scien.* 2015; 146(1): 89-100.

REFERENCES:

1. Global Phosgene Market 2017. Digital Journal. 2017. Available at: <http://www.digitaljournal.com/pr/3387723> (accessed 3 March 2019).
2. Sciuto A.M., Hurt H.H. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 565-80.
3. Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? *Clin. Toxicol.* 2011; 49: 61-71.
4. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradise D.C., Ray R. Andres D.K., Benton B.J. [et al.] Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol. Lett.* 2016; 244: 8-20.
5. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part I). *General Reanimatology.* 2014; 10(3): 51-73 (in Russian).
6. Schmidt R., Meier U, Yabut-Perez M., Walmrath D. Grimminger F, Seeger W. [et al.] Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia / *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 95-100.
7. Khurtsilava O.G. ed. *Oxidative stress and inflammation: pathogenic partnership.* SPb, NWSMU named after I.I. Mechnikov; 2012 (in Russian).
8. Erohin V.V., Lepeha L.N., Erohina M.V., Lovacheva O.V. Surfactant system for pulmonary tuberculosis. М.: FSBI «TsNIIT» RAMS; 2013 (in Russian).
9. Mills S.E. ed. *Histology for pathologists*, 3rd ed. Lippincott Willis & Wilkins, 2007: 547-562.
10. Nagel W., Kuschinsky W. Study of the permeability of the isolated dog mesentery. *Europ. J. Clin. Invest.* 1970; 1: 149-54.
11. Suárez-García S., Arola L., Pascual-Serrano A., Arola-Amal A., Aragón G., Bladé C. [et al.] Development and validation of a UHPLC-ESI-MS/MS method for the simultaneous quantification of mammal lysophosphatidylcholines and lysophosphatidylethanolamines in serum. *Journal of Chromatography.* 2017; 1055-1056: 86-97.
12. Filipczak P.T., Senft A.P., Seagrave J.C., Weber W., Kuehl P.J., Fredenburgh L.E. [et al.] NOS-2 inhibition in phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol. Scien.* 2015; 146(1): 89-100.

P.G. Tolkach

STUDY OF THE MECHANISM OF PULMONOTOXICOLOGICAL ACTION OF CARBONYL DICHLORIDE

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

Accidents at industrial facilities that use phosgene as a feedstock for the synthesis of chemical compounds can become a source of formation of a persistent focus of chemical contamination. Phosgene has an acylating effect on the macromolecules of the components of the aerogemetic barrier, which leads to the development of toxic pulmonary edema. To date, it is not known which component of the aerogemetic barrier (surfactant layer, alveolocytes or endotheliocytes) serves as the primary target for this toxicant. It has been found in vitro that the action of phosgene on the surfactant (Biosurf Ltd., Russian Federation) did not lead to a decrease in the content of main phospholipids (dipalmitoylphosphatidylcholine), but contributed to an increase in the content of compounds from the group of lysophosphatidylethanolamines (proinflammatory agents). In in vivo study with intraperitoneal administration of phosgene to laboratory animals (rats), there were no signs of an inflammatory reaction of the components of the mesentery of the small intestine. Pathological changes in the lungs and liver of animals that received phosgene intraperitoneal were also not detected.

The results of the study indicate that endotheliocytes located in the aerogemetic barrier do not play a leading role in the initiation of a proinflammatory cascade in lung tissues after inhaled exposure to phosgene. The primary sources of proinflammatory mediators that lead to the development of toxic pulmonary edema may be alveolocytes and/or surfactant components.

Keywords: *phosgene, toxic pulmonary edema, inflammatory process, aerogemetic barrier, serous-hematic barrier.*

Quote: P.G. Tolkach. Study of the mechanism of pulmonotoxicological action of carbonyl dichloride. *Toxicological Review.* 2020; 3:26-32.

Переработанный материал поступил в редакцию 04.06.2019 г.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А.М. Игнатова,
М.А. Землянова

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614000, г. Пермь, Российская Федерация

Наноразмерные частицы оксида алюминия используются при производстве и входят в состав множества товаров народного потребления, таких как, фармацевтические препараты, пищевые добавки и т.д. Изучение биологической опасности оксида алюминия представляет наибольшую актуальность относительно других соединений алюминия, а возрастающий спрос на наноразмерные материалы, содержащие оксид алюминия, подчеркивают необходимость выявления специфических механизмов воздействия его наноразмерных частиц в сравнении с более крупными микроразмерными аналогами.

Выявлено, что специфической реакцией со стороны нервной системы при однократном внутрижелудочном введении нанодисперсных частиц оксида алюминия является изменение морфометрических параметров нейронов зернистого слоя и корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка головного мозга, так увеличивается размер нейронов зернистого слоя коры мозжечка крыс в 1,2 раза и уменьшается размер корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка крыс в 1,1 раза относительно аналогичных показателей при воздействии микродисперсных частиц. Установлено, что специфической реакцией при однократном внутрижелудочном введении нанодисперсных частиц оксида алюминия является кровенаполнение синусоидных пространств тканей печени, тромбоз, прогрессирующий без видимых компенсаторных изменений, и повреждение ядер гепатоцитов; при аналогичном введении микроразмерных частиц оксида алюминия - увеличение доли синусоидных пространств тканей печени без резкого увеличения кровяных скоплений и апоптоз гепатоцитов на уровне 3%. Характер реакции тканей печени зависит от общей удельной поверхности действующих частиц и при превышении величины 80 м² проявляются реакции, характерные для воздействия наноразмерных частиц.

Ключевые слова: оксид алюминия, острая токсичность, печень, мозг, мозжечок, анализ изобразжений, промышленная экология.

Цит: А.М. Игнатова, М.А. Землянова. Биологическая оценка воздействия микро- и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности. Токсикологический вестник. 2020; 3:33-40.

Введение. Наноразмерные частицы оксида алюминия используются при производстве и входят в состав множества товаров народного потребления, таких как, фармацевтические препараты, пищевые добавки (консерванты, наполнители, красители, эмульгаторы и порошки для выпечки; соевая детская смесь, может содержать оксид алюминия), косметика, фильтрационные волокна, абразивы, огнеупоры, керамика,

электрические изоляторы, катализаторы, бумага, свечи зажигания, лампочки, искусственные камни, стеклообразные и жаропрочные волокна [1-3].

В ряде стран существуют ограничения на производственные процессы, реализация которых предполагает образование или использование оксида алюминия [4-6], поскольку международное агентство по исследованию рака (МАИР)

Игнатова Анна Михайловна (Ignatova Anna Mikhailovna), кандидат технических наук, научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», iampstu@gmail.com

Землянова Марина Александровна (Zemlyanova Marina Aleksandrovna), доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

определило «производство алюминия» как канцерогенное [7].

С точки зрения оценки риска для здоровья человека, интерес представляют исследования по определению острой токсичности (однократная экспозиция в дозе LD_{50}) и кумуляции (многократная экспозиция в дозе $\approx 0,1LD_{50}$) [8]. Возрастающие темпы производства и увеличение потенциальных источников наноразмерных частиц оксида алюминия, вызывают необходимость оценки его токсичности именно при однократной экспозиции.

Изучение биологической опасности оксида алюминия представляет наибольшую актуальность относительно других соединений алюминия, а возрастающий спрос на наноразмерные частицы оксида алюминия подчеркивают необходимость выявления специфических механизмов воздействия наноразмерных частиц в сравнении с более крупными микроразмерными частицами.

В соответствии с выявленной актуальностью, *цель исследования* определена, как биологическая оценка воздействия микро- и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности.

Материалы и методы исследования. В качестве лабораторных животных использовали половозрелых самцов белых крыс линии Wistar, средняя масса животных составила 410 г.

Эксперимент проводили согласно указаний по определению острой токсичности в соответствии с Методическими рекомендациями (МР 1.2.2522-09) «Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека».

В качестве тестируемых материалов использовали оксид алюминия (Aluminum oxide, рег. номер CAS 1344-28-1, номер продукта 718475) производства Sigma-Aldrich (США) с размером частиц 13-20 нм и микродисперсный аналог (Aluminum oxide, рег. номер CAS 1344-28-1, номер продукта 265497) производства Sigma-Aldrich (США) с размером частиц 10-20 мкм (10 000-20 000 нм).

Экспериментальные животные были разделены на три группы по 12 особей в каждой (общее количество составило 36 особей). Животным группы опыта вводили водную суспензию нанодисперсного оксида алюминия в концентрации 540 мг/мл однократно зондом внутрижелудочно в дозе 1,5 см³, что соответствует 810 мг действующего вещества на одну особь (2000 мг/кг; $LD_{50} > 10000$). Животным группы сравнения в аналогичной дозе и способом вводили микродисперсный водный раствор оксида алюминия. Животным группы контроля вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

По истечению периода в 14 дней с момента экспозиции лабораторные животные были выведены из эксперимента методом декапитации, затем осуществлялся забор печени и головного мозга.

В рамках работы исследования проведены на микроскопе марки Hitachi S-3400N с в соответствии с ГОСТ Р 8.631-2007

Оценка статистической значимости различий между групповыми средними показателями, проводили методом определения F-критерия Фишера при заданном уровне значимости 0,05. Показатели изменения тканей выявляли универсальным программным обеспечением ImageJ.

Результаты и обсуждение. Гистологические изображения тканей коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены на рисунке 1.

Методом анализа изображений были проанализированы параметры корзинчатых и звездчатых нейронов молекулярного слоя, грушевидных нейроцитов (клетки Пуркинье) промежуточного (ганглионарного) слоя и клетки нейронов зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс [9]. Морфометрические параметры клеток коры мозжечка головного мозга, установленные для крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены в таблице 1.

Диаграммы Вороного для различных участков коры представлены на рисунке 2, в таблице 2 приведены характеристики полученных диаграмм.

Гистологические изображения тканей печени крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены на рисунке 3, в таблице 3 представлены данные о доле соотношения элементов ткани печени экспериментальных животных. Морфометрические характеристики синусоидных пространств незаполненных кровяными скоплениями и тромбами были проанализированы отдельно (табл. 4).

В таблице 5 представлены сведения о повреждении ядер гепатоцитов.

На рисунке 4 и 5, представлены характеристики и диаграммы Вороного, полученных в ходе анализа тканей печени животных, участвовавших в эксперименте. Характеристика на рисунке 4 показывает процентное соотношение ячеек различной площади в структуре диаграмм.

Заключение. Таким образом установлено, что:

1. Под воздействием частиц оксида алюминия у нейронов коры мозжечка изменяются их морфометрические параметры, изменения зависят от размера действующих частиц. Изменениям подвержены нейроны зернистого слоя и корзинчатые нейроны молекулярного слоя коры мозжечка. Размер нейронов зернистого слоя коры мозжечка у крыс, подвергнутых действию наноразмерных частиц оксида алюминия составил $12,04 \pm 0,12$ мкм, что в 1,17 раза больше чем, у осо-

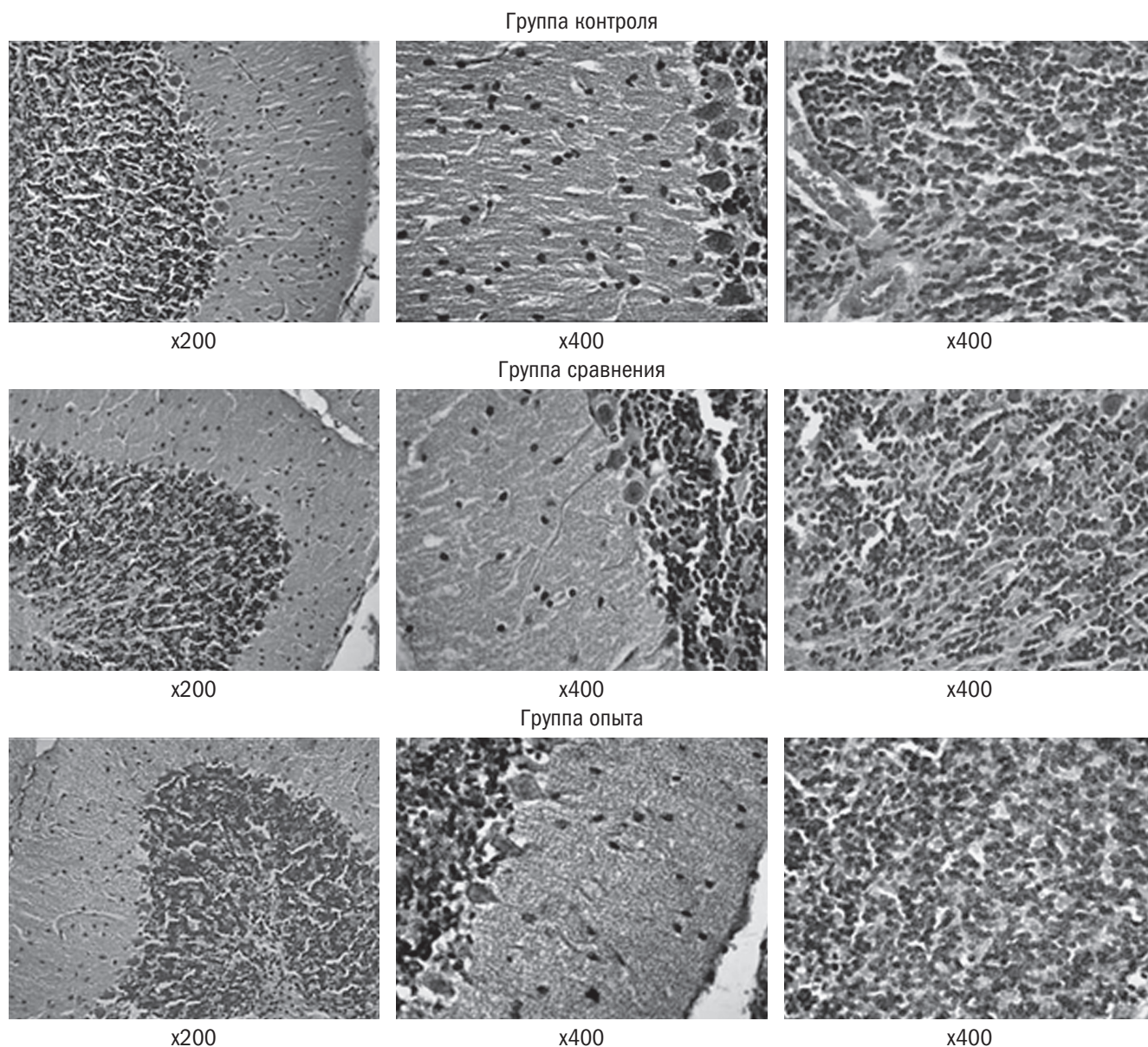


Рис. 1. Гистологические срезы коры мозжечка головного мозга крыс групп контроля, сравнения и опыта: белыми стрелками обозначены корзинчатые нейроны молекулярного слоя, черными стрелками звездчатые нейроны молекулярного слоя, светло-серыми стрелками обозначены грушевидные нейроны (клетки Пуркинье), темно-серыми стрелками обозначены нейроны зернистого слоя.

Таблица 1

Морфометрические параметры нейронов коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта, сравнения и контроля

Вид клеток (слой коры мозжечка)	Морфометрические показатели			
	Площадь, мкм ²	Периметр, мкм	Диаметр (по Ферету), мкм	Коэффициент сферичности, у.е.
Группа опыта (размер частиц оксида алюминия в вводимой суспензии 13-20 нм)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	105,30±0,59* (F _{1,71} =2,03; p=0,0150)	42,82±0,98* (F _{1,71} =3,10; p=0,0003)	14,20±0,80* (F _{1,71} =3,50; p=0,0001)	0,66±0,01* (F _{1,82} =2,30; p=0,0119)
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	68,77±0,61	33,80±0,63	12,25±0,49	0,72±0,01

Вид клеток (слой коры мозжечка)	Морфометрические показатели			
	Площадь, мкм ²	Периметр, мкм	Диаметр (по Ферету), мкм	Коэффициент сферичности, у.е.
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	1122±0,84	196,09±0,73	55,10±0,31	0,46±0,01
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	65,08±0,93* (F _{1,21} =1,27; p=0,0112)	33,69±0,38* (F _{1,21} =1,32; p=0,0094)	12,95±0,12* (F _{1,21} =1,25; p=0,0135)	0,70±0,02** (F _{1,19} =1,51; p=0,0001)
Группа сравнения (размер частиц оксида алюминия в вводимой суспензии 10-20 мкм)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	98,35±0,57	40,08±0,87* (F _{1,64} =2,19; p=0,0046)	13,92±0,60* (F _{1,64} =2,54; p=0,0010)	0,70±0,02*** (F _{1,84} =1,90; p=0,0417)
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	84,65±0,52	36,38±0,97	13,42±0,38	0,74±0,01
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	669,06±0,21	121,80±0,33	36,56±0,22	0,56±0,04
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	64,28±0,74*** (F _{1,19} =1,46; p=0,0002)	31,20±0,23*** (F _{1,19} =1,49; p=0,0001)	11,93±0,08*** (F _{1,19} =1,23; p=0,0057)	0,83±0,01* (F _{1,16} =1,25; p=0,0069)
Группа контроля (нет частиц)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	135,22±0,33	47,07±1,10	15,93±1,14	0,75±0,02
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	80,55±0,48	35,05±0,99	13,04±1,34	0,77±0,01
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	923,87±1,08	205,66±1,07	52,35±1,09	0,45±0,03
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	62,58±0,96	31,47±0,30	11,05±1,01	0,79±0,01

Примечание: * достоверные различия с группой контроля; ** достоверные различия с группой сравнения; *** достоверные различия с группой опыта

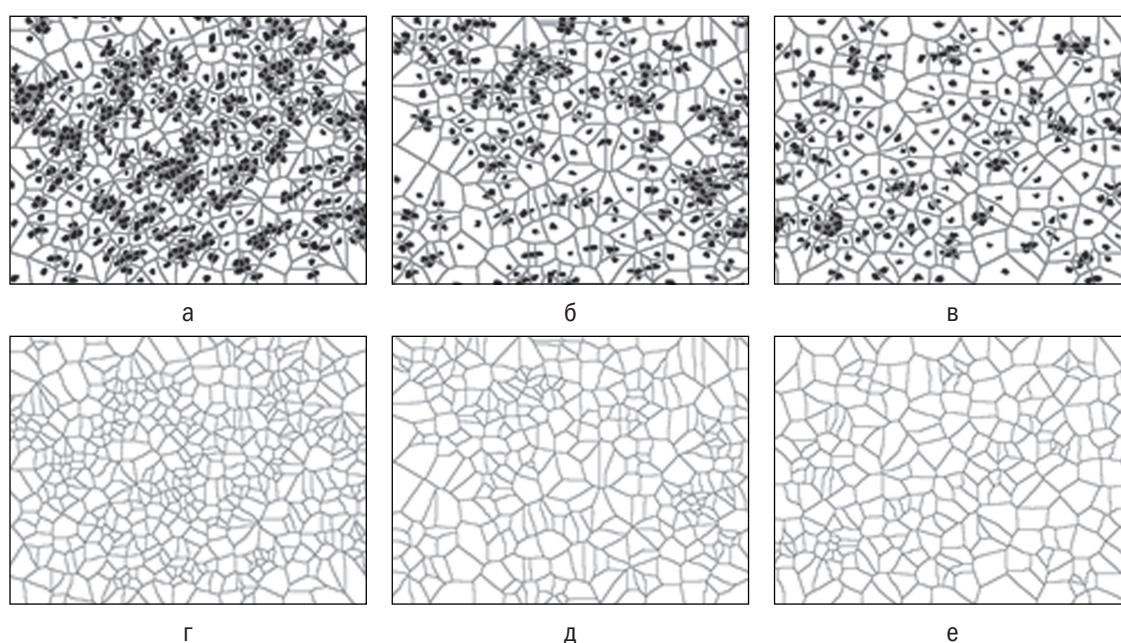


Рис. 2. Диаграммы Вороного по нейронам зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс: а, г – группа контроля; б, д– группа сравнения; в, е – группа опыта

Таблица 2

Характеристика диаграмм Вороного, описывающих распределение нейронов зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта (воздействие наноразмерных частиц оксида алюминия 13-20 нм), сравнения (воздействие микродисперсных частиц оксида алюминия 10-20 мкм) и контроля (частиц нет)

Группа	Характеристика			
	Среднее количество ячеек, ед.	Средняя площадь ячейки, мкм ²	Средний периметр ячейки, мкм	Средний коэффициент вогнутости [10], у.е.
Группа опыта	210±10* (F _{6,4} =8,35; p=0,0018)	744,75±1,81* (F _{1,19} =2,85; p=0,0008)	113,02±2,14* (F _{1,19} =1,61; p=0,0010)	0,90±0,002
Группа сравнения	314±4*** (F _{6,4} =18,1; p=0,008)	576,10±2,12*** (F _{1,21} =1,38; p=0,0032)	99,92±1,81	0,90±0,002
Группа контроля	492±6	353,10±2,28** (F _{1,18} =2,06; p=0,0005)	76,85±1,23** (F _{1,18} =1,47; p=0,0001)	0,89±0,002

Примечание: *достоверные различия с группой контроля; **достоверные различия с группой сравнения; ***достоверные различия с группой опыта

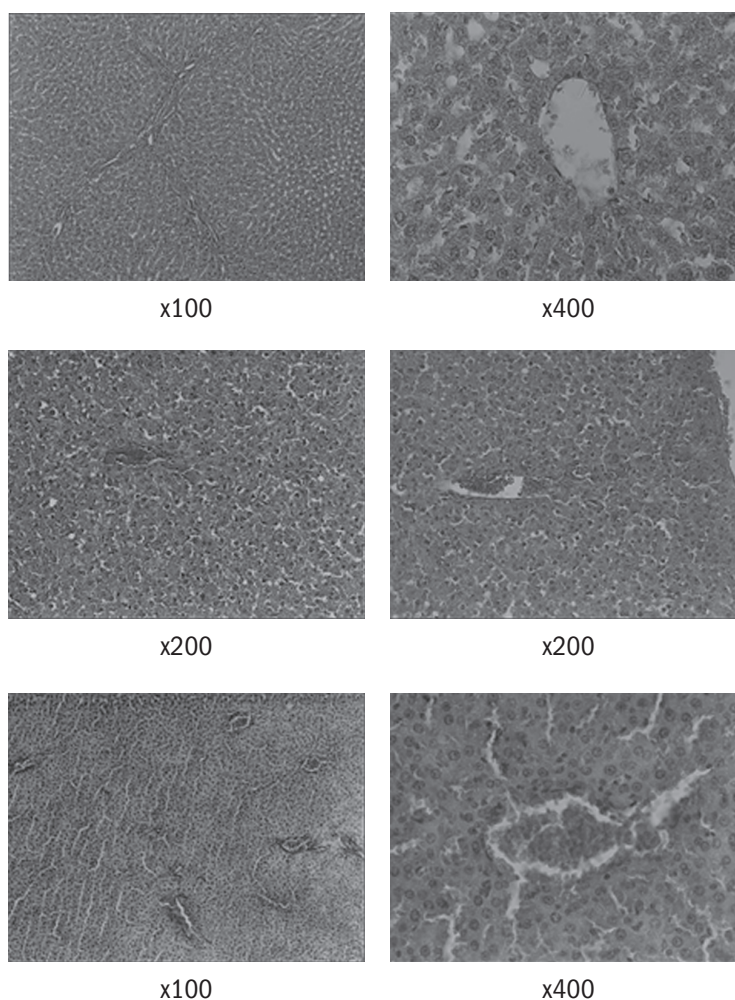


Рис. 3. Гистологические срезы печени крыс белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг: а – группа контроля, б – группа сравнения, в – группа опыта.

Таблица 3

Долевой состав тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг

Группа наблюдения	Состав тканей печени, %			
	Синусоидные пространства	Кровяные скопления	Паренхима печени	
			Ядра	Цитоплазма
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	1,09±0,219* (F6,4=7,3; p=0,0401)	2,89±0,19* (F6,4=403,75; p=0,0001)	35,53±0,79* (F6,4=22,5; p=0,0053)	60,35±0,09* (F6,6=26,07; p=0,0044)
Группа сравнения (частицы 10000-20000 нм)	10,42±0,73*** (F6,4=12,04; p=0,0167)	0,83±0,07*** (F6,4=7,8; p=0,0358)	21,56±0,08*** (F6,4=40,33; p=0,0017)	67,17±0,05* (F6,4=62,95; p=0,0007)
Группа контроля (нет частиц)	4,49±0,56** (F6,4=7,01; p=0,0265)	0,06±0,009** (F6,4=51,78; p=0,0011)	15,41±0,164 (F6,4=40,33; p=0,0017)	81,13±0,55

Примечание: *достоверные различия с группой контроля; **достоверные различия с группой сравнения; ***достоверные различия с группой опыта

Таблица 4

Морфометрические показатели синусоидных пространств в тканях печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг

Группа наблюдения	Морфометрические показатели синусоидных пространств		
	Протяжённость, мкм	Толщина, мкм	Площадь, мкм ²
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	6,80±0,44* (F2,9=5,5; p=0,0004)	1,50±0,09* (F2,9=11,67; p=0,0003)	6,155±0,52* (F2,18=26,38; p=0,0001)
Группа сравнения (частицы 10000-20000 нм)	12,02±2,01*** (F2,27=20,9; p=0,0002)	6,05±1,13*** (F2,27=245,65; p=0,0001)	37,85±1,33*** (F2,27=759,47; p=0,0004)
Группа контроля (нет частиц)	8,90±0,33** (F2,07=3,9; p=0,0014)	3,20±0,20** (F2,07=21,07; p=0,0002)	14,17±2,27** (F2,07=28,8; p=0,0006)

Примечание: *достоверные различия с группой контроля; **достоверные различия с группой сравнения; ***достоверные различия с группой опыта

Таблица 5

Характеристика поврежденности ядер гепатоцитов в тканях печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг

Группа наблюдения	Средняя величина доли повреждений ядер, %
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	6,91±0,08*(F _{6,28} =12,27; p=0,0162)
Группа сравнения(частицы 10000-20000 нм)	1,70±0,02***(F _{6,28} =6,65; p=0,0059)
Группа контроля (нет частиц)	1,56±0,11

Примечание: *достоверные различия с группой контроля; **достоверные различия с группой опыта

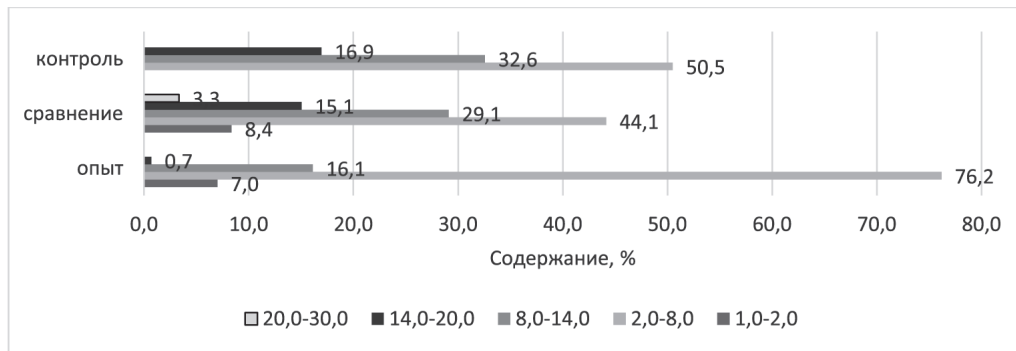


Рис. 4. Соотношение ячеек разной площади (мкм²) в диаграммах Вороного, характеризующих состояние тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг

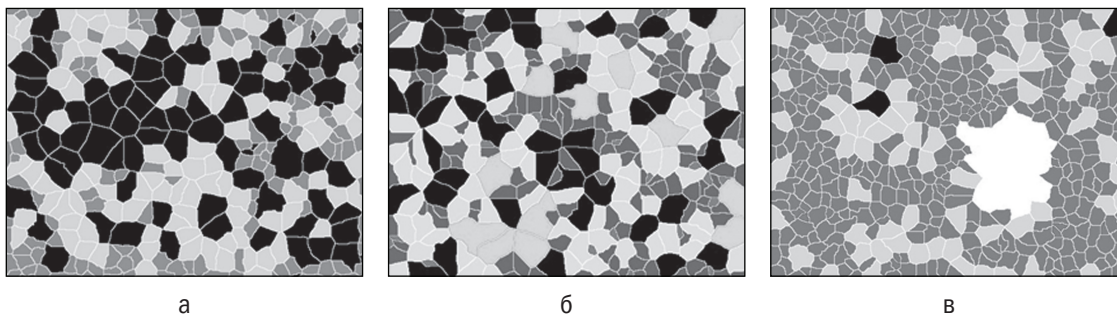


Рис. 5. Диаграммы Вороного, характеризующие состояние тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг: а – группа контроля, б – группа сравнения, в – группа опыта; красным цветом обозначены ячейки площадью 1-2 мкм²; серым цветом обозначены ячейки площадью 2- 8 мкм²; светло-серым цветом обозначены ячейки площадью 8-14 мкм²; черным цветом обозначены ячейки площадью 14-20 мкм²; зеленым цветом обозначены ячейки площадью более 20-30 мкм², не закрашенные области образованы на месте сосудов, не вошедших в анализ.

бей, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц и особей из группы контроля. Размер корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка у особей, подвергнутых воздействию нанодисперсных частиц оксида алюминия составил $14,90 \pm 0,80$ мкм, что в 1,06 раз меньше аналогичного показателя в группе контроля.

2. Специфичной реакцией на воздействие нанодисперсных частиц оксида алюминия, является уменьшение доли синусоидных пространств тканей печени за счет наполнения их кровью.

3. Специфичной реакцией на воздействие микроразмерных частиц является увеличение доли синусоидных пространств тканей печени без резкого увеличения кровяных скоплений.

4. Характер реакции тканей печени на воздействие наноразмерных частиц оксида алюминия зависит от общей удельной поверхности частиц, действующих на организм, превышение величины общей удельной площади поверхности частиц равной 80 м^2 при водит к тому, что кровенаполнение и тромбоз прогрессирует без видимых компенсаторных изменений; в группе животных, подвергнутых воздействию наночастиц с общей удельной площадью поверхности 95 м^2 , средняя

протяженность свободного синусоидного пространства в 1,3 раза меньше синусоидного пространства, чем у животных из группы контроля, и в 1,76 раз меньше, чем в группе животных, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц, где общая удельная площадь поверхности частиц составила $0,6 \text{ м}^2$; в группе животных, подвергнутых воздействию наночастиц с общей удельной площадью поверхности 95 м^2 , средняя толщина свободного синусоидного пространства составила в 2,12 раза меньше толщины синусоидного пространства группы контроля и в 4 раз меньше, чем в группе животных, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц, где общая удельная площадь поверхности частиц составила $0,6 \text{ м}^2$.

5. Специфической реакцией, на воздействие наночастиц оксида алюминия является повреждение ядер гепатоцитов. При экспозиции наноразмерными частицами оксида алюминия повреждения ядер составила 7 %, что больше чем в группе контроля в 4,4 раза и больше чем в группе экспозиции микрочастицами в 4 раза.

6. Неспецифической реакцией на действие частиц оксида алюминия является формирование

воспаления, которое более выражено при воздействии наноразмерных частиц, а специфической реакцией на действие микроразмерных частиц является апоптоз гепатоцитов на уровне 3%.

7. Степень тяжести наносимого урона тканям печени и мозга выше при воздействии наноразмерного оксида алюминия по сравнению с микроразмерным аналогом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bange D, Gary R; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (2002). NY, NY: John Wiley & Sons; Abrasives. Online Posting Date: December 20, 2002.
2. O'Neil, M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 61.
3. Вакалова Т.В., Хабас Т.А., Эрдман С.В., Верещагин В.И. Практикум по основам технологии тугоплавких неметаллических

- и силикатных материалов. – Томск: Изд. ТПУ, 1999. 160 с.
4. Engler N. Fine particles and human health-a review of epidemiological studies. Toxicol. Lett. 2004; 149: 235-242.
5. EPA (Environmental Protection Agency) National ambient air quality standards for particulate matter; final rule. Fed Reg. 1997; 62: 38651.
6. Leigh HD; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (1997). NY: John Wiley & Sons; Refractories. Online Posting

- Date: December 4, 200.
7. IAI (International Aluminium Institute) Alternative source data, Aluminium recovered from purchased or tolled scrap. 2005. [online] Cited 27 November 2005 Available from www.world-aluminium.org/iai/stats/.
8. Игнатова А.М., Землянова М.А., Степанко М.С., Игнатов М.Н. Определение морфометрических характеристик микродисперсной системы оксида алюминия методом анализа изобра-

- жений. // Программные системы и вычислительные методы. - 2017. - № 3. - С. 70-85.
9. Шевцов П.Н. Влияние ионов алюминия на фосфорилирование тубулина и микротулярных белков мозга / П.Н. Шевцов, Г.Ш. Бурбаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – №9.
10. Karlik S.J., Eichhorn G.L., Crapper D.R. Molecular interactions of aluminum with DNA. Neurotoxicology. 1980a; 1: 83-88.

REFERENCES:

1. Bange D, Gary R; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (2002). NY, NY: John Wiley & Sons; Abrasives. Online Posting Date: December 20, 2002.
2. O'Neil M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 61.
3. Vakalova T.V., Habas T.A., Erdman S.V., Vereshchagin V.I. Workshop on the basics of the technology of refractory non-metallic

- and silicate materials. – Tomsk: Izd. TPU, 1999. 160 p. (in Russian).
4. Engler N. Fine particles and human health-a review of epidemiological studies. Toxicol. Lett. 2004; 149: Pp. 235-242.
5. EPA (Environmental Protection Agency) National ambient air quality standards for particulate matter; final rule. Fed Reg. 1997; 62: 38651.
6. Leigh HD; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (1997). NY: John Wiley & Sons; Refractories. Online Posting

- Date: December 4, 200.
7. IAI (International Aluminium Institute) Alternative source data, Aluminium recovered from purchased or tolled scrap. 2005. [online] Cited 27 November 2005 Available from www.world-aluminium.org/iai/stats/.
8. Ignatova A.M., Zemlyanova M.A., Stepanko M.S., Ignatov M.N. Determination of morphometric characteristics of the microdisperse system of aluminum oxide by image analysis. // Software systems and

- computational methods. - 2017. - No. 3. - Pp. 70-85. (in Russian).
9. Shevtsov P.N. Influence of aluminum ions on phosphorylation of tubulin and microtubular proteins of the brain / P.N. Shevtsov, G.Sh. Burbayeva // Korsakov journal of neurology and psychiatry. - 1999. - No. 9. (in Russian).
10. Karlik S.J., Eichhorn G.L., Crapper D.R. Molecular interactions of aluminum with DNA. Neurotoxicology. 1980a; 1: Pp. 83-88.

A.M. Ignatova, M.A. Zemlyanova

BIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ALUMINUM OXIDE MICRO- AND NANOPARTICLES ON THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS IN CONDITIONS OF ACUTE TOXICITY

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614000, Perm, Russian Federation

Aluminum oxide nanoparticles widely used in the production are part of many consumer goods, such as pharmaceuticals, food additives etc. The study of the biological hazard of aluminum oxide is of greatest relevance to other aluminum compounds, and the increasing demand for aluminum oxide nanomaterials emphasizes the need to identify specific mechanisms of action of its nanoparticles in comparison with larger micro-sized analogues.

It has been found that a specific response from the nervous system to a single intragastric injection of aluminum oxide nanoparticles was a change in the morphometric parameters of the neurons of the granular layer and basket neurons of the molecular layer of the cerebellum of the brain, so the size of the neurons of the granular layer of the cerebellum in rats increases by 1,2 times and the size of the basket neurons of the molecular layer of the cerebellum in rats decreases by 1,1 times relative to similar indicators when exposed to microparticles.

In case of intragastric administration of the aluminum oxide nanoparticles, the blood filling of sinusoid spaces of liver tissues, thrombosis progressing without visible compensatory changes, and damage to the nuclei of hepatocytes occur in comparison to an increase in the proportion of sinusoid spaces of liver tissues without a sharp increase in blood accumulations and apoptosis of hepatocytes at the level of 3% specific to the injection of aluminum oxide microparticles.

The nature of the liver tissue reaction depends on the total specific surface area of the active particles: when exceeding the value of 80 m², reactions specific for the action of nanoparticles are manifested.

Keywords: aluminum oxide, acute toxicity, liver, brain, cerebellum, image analysis, industrial ecology.

Quote: A.M. Ignatova, M.A. Zemlyanova. Biological assessment of the impact of aluminum oxide micro- and nanoparticles on the organism of laboratory animals in conditions of acute toxicity. Toxicological Review. 2020; 3:33-40.

Материал поступил в редакцию 15.02.2019 г.

ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

УДК 632.95.024.391:632.95.026.1

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-41-52

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ЕС В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПЕСТИЦИДОВ

Е.В. Тарасова

Федеральное бюджетное
учреждение здравоохранения
«Российский регистр
потенциально опасных химических
и биологических веществ»
Роспотребнадзора, 121087,
г. Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор основных направлений развития законодательства ЕС в области регулирования пестицидов. Особое внимание уделено проблемам неоникотиноидов, глифосата, эндокринных разрушителей, контролю качества продуктов питания на содержание остаточных количеств пестицидов.

Ключевые слова: пестициды, неоникотиноиды, эндокринные разрушители, глифосат, максимально допустимые уровни остаточных количеств пестицидов.

Цит: Е.В. Тарасова. Основные направления развития законодательства ЕС в области регулирования пестицидов. Токсикологический вестник. 2020; 3:41-52.

Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 1107/2009 от 21.10.2009 «О размещении на рынке продукции для защиты растений» устанавливает правила получения разрешения на средства защиты растений в коммерческой форме и ее размещения на рынке стран Евросоюза, правила для утверждения активных веществ, антидотов и синергистов, содержащихся или входящих в состав средств защиты растений, а также правила для вспомогательных средств и ко-формулянтов [1]. Цель Регламента – гарантировать, что активные вещества или продукция, размещенные на рынке, не оказывают отрицательного воздействия на здоровье человека, животных или окружающую среду. В Приложении II к Регламенту ЕС 1107/2009 изложены критерии официального утверждения активных веществ, средств защиты и синергистов, согласно которым ряд химических веществ признаются опасными и не могут быть разрешены к применению в качестве пестицидов. В частности, если вещество является мутагеном (1А или 1В), кан-

церогеном (1А или 1В), репротоксикантом (1А или 1В), эндокринным разрушителем, относится к стойким, способным к биоаккумуляции и токсичным веществам (РВТ), то в общем случае оно не может быть одобрено и разрешено к применению в составе пестицидов (либо должно быть запрещено и изъято с рынка). Особо оговорено воздействие на животных, например, медоносных пчел. Так, химическое вещество не может быть одобрено для применения в составе пестицида, если оно оказывает неприемлемое острое или хроническое воздействие на колонии медоносных пчел. В связи с этим, по мере поступления новых данных относительно токсических свойств химических веществ, список веществ, разрешенных к применению в качестве пестицидов, постоянно пересматривается [2]. В последние годы законодательство стран Евросоюза в области регулирования пестицидов наиболее активно развивается по следующим направлениям [3]:

- неоникотиноиды (запрет на использование имидаклоприда (CAS 138261-41-3), клотианидина

(CAS 210880-92-5), тиаметоксама (CAS 153719-23-4) на открытом грунте; тиаклоприд (CAS 111988-49-9) включен с список кандидатов на замещение по причине проявления свойств эндокринного разрушителя),

- глифосат (CAS 1071-83-6; разрешение на применение истекает 15.12.2022; в ряде стран Евросоюза широко дискутируется вопрос о запрете на применение),

- эндокринные разрушители (Регламент Комиссии ЕС 2018/605 от 19.04.2018 об установлении научных критериев определения свойств активных веществ, нарушающих работу эндокринной системы [4]),

- максимальные уровни остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах и кормах растительного и животного происхождения (пересмотр ПДК [5], мониторинг продуктов питания на наличие остаточных количеств пестицидов).

В обзоре кратко освещен каждый пункт в сравнении с положением дел по данному вопросу в Российской Федерации.

Неоникотиноиды

Неоникотиноиды используются в средствах защиты растений для борьбы с вредными насекомыми. Это системные пестициды, которые поглощаются и транспортируются по всему растению, включая листья, цветы, корни, стебли, пыльцу, нектар. Они гораздо более токсичны для беспозвоночных, например, насекомых, чем для млекопитающих, птиц и других высших организмов. Данные химические соединения воздействуют на центральную нервную систему насекомых, приводя в конечном итоге к параличу и смерти.

До 2013 года пять неоникотиноидных инсектицидов:

- клотианидин – Директива 2006/41/ЕС (отменено),
- имидаклоприд – Директива 2008/116/ЕС (отменено),
- тиаметоксам – Директива 2007/6/ЕС (отменено),
- ацетамиприд – Директива 2004/99/ЕС (отменено),
- тиаклоприд – Директива 2009/88/ЕС (отменено)

были одобрены в ЕС в качестве активных веществ для использования в средствах защиты растений.

В 2012 году Европейское Агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) подготовило отчеты по оценке риска, связанного с применением пестицидов, содержащих клотианидин, имидаклоприд и тиаметоксам, для медоносных пчел, шмелей и одиночных пчел (табл. 1,2,3). Было установлено наличие высокого риска острой токсичности для пчел при воздействии как пыли, так и нектара и/или пыльцы при обработке

таких культур, как кукуруза, масличный рапс, подсолнечник [6-8]. Поэтому в 2013 году с целью защиты жизнедеятельности медоносных пчел Регламентом ЕС 485/2013 Комиссия строго ограничила использование средств защиты растений, а также обработанных семян, содержащих клотианидин, имидаклоприд и тиаметоксам, в частности, запретило использование в «пчелиных» культурах, включая кукурузу, масличный рапс и подсолнечник, разрешило использования в теплицах, обработки некоторых культур после цветения и озимых зерновых, кроме того обязала заявителей предоставить дополнительные данные (исследования), подтверждающие безопасность разрешенных видов применения [9]. После предоставления фирмами-производителями сведений и повторной оценке риска, в 2018 году Комиссия запретила любое применение этих трех неоникотиноидов в условиях открытого грунта, применение в теплицах оставалось возможным (табл. 4).

В настоящее время клотианидин и тиаметоксам запрещены к применению на территории стран Евросоюза, срок действия официального разрешения пестицидов истек 31.01.2019 и 30.04.2019, соответственно [2]. Заявки на продление разрешения были отозваны по причине ограничения области применения.

Срок действия разрешения на имидаклоприд истекает 31.07.2022 [2]. Крайний срок предоставления нового досье на продление разрешения на имидаклоприд – 31.01.2020.

В отношении ацетамиприда Европейское Агентство по безопасности пищевых продуктов установило низкий риск для медоносных пчел, поэтому запрет или дальнейшее ограничение этого вещества не представляется ни научно, ни юридически обоснованным. В октябре 2017 года была возобновлена процедура по продлению разрешения на применение данного химического вещества, а в декабре 2017 года срок действия разрешения был официально продлен до 28.02.2033 [2].

Тиаклоприд был признан веществом, обладающим свойствами эндокринных разрушителей, и на этом основании включен в список кандидатов на замещение (кандидатами на замещение являются пестициды, в отношении которых национальные органы власти должны провести анализ и установить, существуют ли более благоприятные альтернативы, включая нехимические методы). Срок действия разрешения на тиаклоприд истек 30.04.2020, и Решением ЕС 2020/23 от 13.01.2020 он не разрешен к применению на территории стран Евросоюза [10]. Государства-члены должны отозвать разрешения на использование средств защиты растений, содержащий тиаклоприд в качестве активного

вещества, до 30.08.2020. Любой льготный период, предоставленный Государствами-членами в соответствии со статьей 46 Регламента (ЕС) № 1107/2009, истекает к 03.02.2021.

Неоникотиноиды: клотианидин, тиаметоксам, имидаклоприд, ацетамиприд и тиаклоприд разрешены к применению на территории РФ без ограничения по применению (применение в период вегетации, протравливание семян и т.д.). По состоянию на 18.05.2020 в «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» внесены (название – количество тор-

говых наименований – культура (указаны основные) [11]:

- клотианидин – 21 – пшеница, картофель, рапс, соя, ячмень;
- тиаметоксам – 25 – пшеница, ячмень, картофель, овощные культуры;
- имидаклоприд – 95 – пшеница, ячмень, картофель, рапс, подсолнечник, кукуруза, цветочные культуры открытого грунта;
- тиаклоприд – 6 – яблоня, рапс, виноград, картофель, кукуруза, пшеница;
- ацетамиприд – 11 – пшеница, ячмень, картофель, рапс, томат, огурец.

Таблица 1

Наличие (+/-) высокого риска острой токсичности для пчел при применении имидаклоприда на различных культурах [7]

Область применения	Медоносные пчелы	Шмели	Одиночные пчелы
Яровые злаки	+	+	+
Озимые злаки	+	+	+
Хлопок	+	+	+
Кукуруза	+	+	+
Картофель	+	+	+
Яровой рапс	+	+	+
Озимый рапс	+	+	+
Сахарная и кормовая свекла (после цветения)	+	+	+
Сахарная и кормовая свекла (до цветения)	-	+	+

Таблица 2

Наличие подтвержденного риска токсичности для пчел при применении клотианидина на различных культурах [6]

Область применения	Медоносные пчелы	Примечание
Зерновые (пшеница / ячмень / овес / рожь)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли
Кукуруза (зерно / кормовая)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли
Масличный рапс (яровой / озимый)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли и / или пыльцы и / или нектара

Таблица 3

Наличие подтвержденного риска токсичности для пчел при применении тиаметоксама на различных культурах [8]

Область применения	Медоносные пчелы	Примечание
Зерновые (пшеница / ячмень / овес / рожь)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли
Хлопок	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли
Кукуруза (зерно / кормовая)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли
Масличный рапс (яровой / озимый)	+	Высокий риск острой токсичности при действии пыли

Обзор актуального статуса неоникотиноидов в ЕС

Пестицид	Статус в ЕС	Причина
Клотианидин	запрещен с 31.01.2019	Высокий риск острой токсичности для пчел
Тиаметоксам	запрещен с 30.04.2019	Высокий риск острой токсичности для пчел
Имидаклоприд	разрешен до 31.07.2022 с ограничениями по применению (только в качестве инсектицида в теплицах или для обработки семян, предназначенных для использования только в теплицах)	Высокий риск острой токсичности для пчел
Ацетамиприд	разрешен до 28.02.2033	Низкий риск токсичности для пчел
Тиаклоприд	запрещен с 13.01.2020	Эндокринный разрушитель

Глифосат

Глифосат является наиболее часто используемым гербицидом как во всем мире, так и в ЕС. В Российской Федерации по состоянию на 18.05.2020 в «Государственном каталоге пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» представлено 53 торговых наименования средств защиты растений, содержащих глифосат [11].

Несмотря на то, что в настоящее время глифосат одобрен Европейской Комиссией в качестве активного вещества в средствах защиты растений, срок действия разрешения истекает 15.12.2022 [2]. В декабре 2019 года Рабочей группой по глифосату (Glyphosate Task Force) был инициирован процесс пересмотра разрешения с подачей в срок до 15.06.2020 документов, содержащих в том числе и данные новых научных исследований, в утвержденную Европейской Комиссией Группу по оценке глифосата, включающую Францию, Венгрию, Нидерланды и Швецию, которая должна подготовить экспертное заключение по вопросу возможности дальнейшего применения глифосата после 2022 года [3]. Однако ряд стран Евросоюза, включая Австрию, Чехию, Италию, Нидерланды, Германию, Францию уже к концу 2019 года ограничили и / или запретили применение глифосата на своей территории (табл. 5). Так, Германия в сентябре 2019 года заявила о намерении постепенно ограничить (сократить) применение глифосата до конца 2022 года, а начиная с января 2023 года запретить его использование на своей территории. Основная причина – негативное воздействие химического вещества на популяции насекомых, в частности пчел, а также неоднозначная оценка канцерогенности для человека.

Согласно классификации Международного агентства по изучению рака (МОИР) глифосат относится к классу 2А как вероятно канцерогенный для человека [12]. Комиссией по канцерогенным факторам Российской Федерации гли-

фосат отнесен к подклассу 2С по классификации канцерогенности пестицидов [13]. В то же время ряд международных агентств, в том числе EFSA, ECHA и EPA высказывают сомнения относительно канцерогенности глифосата [14, 15]. В частности, Американское Агентство по охране окружающей среды EPA выпустило 08.08.2019 пресс-релиз, в котором заявило, что не будет более утверждать этикетки продуктов, содержащих глифосат с маркировкой «канцероген» (если данная маркировка была обусловлена исключительно глифосатом), поскольку это не соответствует действительности и вводит покупателя в заблуждение [16]. Дело в том, что глифосат внесен 07.07.2017 в список California Proposition 65 (Список химических веществ штата Калифорния, которые признаны как вызывающие рак или репродуктивную токсичность) с пометкой «канцероген» и соответственно данная информация используется производителями при маркировке и последующей регистрации пестицидов [17]. В своем заявлении EPA подчеркивает, что California Proposition 65 при внесении глифосата в список руководствовалась исключительно данными МАИР, а не полным досье EPA [16]. В то же время, в 2018 – 2019 годах в США было подано несколько тысяч судебных исков против Bayer (и Monsanto) из-за глифосата, который по утверждению истцов способствовал развитию у них онкологических заболеваний, в частности неходжкинской лимфомы. Поэтому вопрос относительно канцерогенности глифосата остается открытым.

В Российской Федерации глифосат ограничен по применению (запрещено использовать на личных приусадебных участках, а также запрещены препараты, содержащие в составе РОЕ-таллоамин). Регулирующими органами РФ также рассматривался вопрос о продлении регистрации глифосатсодержащих препаратов сроком на 10 лет, однако ФБУЗ «Российский Регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, принимая во вни-

Таблица 5

Меры, принимаемые странами ЕС, по ограничению и / или запрету глифосата

Страна	Статус
Австрия	В июне 2019 года Австрия объявила, что планирует запретить глифосат в течение года, запрет должен был вступить в силу с 01.01.2020. Однако соответствующий документ не был подписан по техническим причинам (конфликт интересов с Европейской Комиссией по процедуре). По состоянию на 10.06.2020 зарегистрирован в Государственном каталоге пестицидов Австрии [18].
Германия	Германия в сентябре 2019 года заявила о намерении постепенно сократить применение глифосата до конца 2022 года, а начиная с января 2023 года запретить его использование на своей территории.
Италия	В 2016 году Италия запретила использование глифосата в период перед сбором урожая и ввела ограничения на использование в общественных местах.
Бельгия	В Бельгии в целом использование любых пестицидов в общественных местах (парки, школьные площадки и детские площадки) было запрещено с 2015 года. Глифосат запрещен для применения в личных приусадебных хозяйствах.
Люксембург	Запрет на применение глифосата вступит в силу в три этапа: разрешение на его реализацию будет отозвано до 01.02.2020; можно использовать старые запасы до 30.06.2020; полный запрет с 31.12.2020.
Нидерланды	Запрещено некоммерческое применение (на личных приусадебных участках).

мание возможное канцерогенное действие, экотоксичность, действующие ограничения в области применения как на территории Российской Федерации, так и на территории стран Евросоюза, посчитало данную инициативу преждевременной и рекомендовал продлить регистрацию на срок не более 3 лет.

Пестициды – эндокринные разрушители (EDP)

Использование синтетических пестицидов в сельском хозяйстве, возможно, и способствует увеличению производства продовольствия, но в то же время оказывает значительное негативное воздействие на здоровье человека, состояние окружающей среды и ее ресурсов. Тот факт, что пестициды являются токсичными соединениями, не должен удивлять. Эта группа химических биологически активных соединений целенаправленно была создана для того, чтобы убивать живые организмы (например, грибы, сорняки, насекомых и т.д.). Во многих случаях взаимодействие пестицидов с гормональной (эндокринной) системой живых организмов приводило к нарушению функции воспроизводства и постепенному сокращению численности некоторых видов.

В последующие годы научные исследования показали, что некоторые загрязнители окружающей среды могут имитировать, блокировать или вмешиваться в действие естественных гормонов и вызывать изменения в функции эндокринной (гормональной) системы, приводящие к неблагоприятным последствиям, в частности нарушать функцию воспроизводства, фертильность, развитие, рост, метаболизм и поведение живых организмов. Эти химические вещества известны как

эндокринные разрушители, часть из них используется в качестве пестицидов.

Снижение фертильности у людей, рост числа случаев эндокринного рака, низкое качество спермы, ожирение, дефицит когнитивных функций и нейродегенеративные заболевания - все это было связано с действием эндокринных разрушителей. Кроме того, эндокринные разрушители могут вызвать дисфункцию иммунной системы с развитием иммунодефицита или гиперактивности иммунных реакций (аллергии и аутоиммунные заболевания). Тот факт, что некоторые широко используемые пестициды являются эндокринными разрушителями, вызывает особую озабоченность, поскольку пестициды применяются на открытых полях по всему миру и в конечном итоге остаются в остаточном количестве в продуктах питания [19].

Регламент ЕС 1107/2009 по пестицидам признал эндокринные разрушители опасными веществами, которые требуют замены и изъятия с рынка, и призвал Европейскую Комиссию разработать и установить набор научных критериев для определения того, какие химические вещества обладают свойствами эндокринных разрушителей. После долгих дебатов и судов, преодолевая жесткое сопротивление со стороны производителей пестицидов, был принят Регламент 2018/605 от 19.04.2018, который установил научные критерии отбора и обязателен к исполнению с 20.10.2018. К 20.10.2025 Европейская Комиссия должна представить Комитету отчет по применению данных критериев [4]. Со стороны научного сообщества и ряда организаций, занимающихся эндокринными разрушителями (например, PAN), Регламент

ЕС 2018/605 подвергается жесткой критике, поскольку не отвечает текущим знаниям в области эндокринологии и не позволяет надлежащим образом идентифицировать эндокринные разрушители [20]. Кроме того, он использует старый подход «доза делает яд», что неверно для эндокринных разрушителей.

В 2017 году Европейское отделение Сети действий по ликвидации пестицидов (PAN Europe) подготовило обзор по эндокринным разрушителям в продуктах питания стран Евросоюза [21]. Анализировались данные Европейского Агентства по безопасности пищевых продуктов за 2015 год. Был составлен список из 35 пестицидов (табл. 6), обладающих свойствами эндокринных разрушителей, из 480, представленных на рынке в 2015 году. Большинство из этих пестицидов (всего 32) включены в список потенциальных эндокринных нарушителей TEDX США и предварительный список Объединенного исследовательского центра (Joint Research Center) и DG SANTE Европейской Комиссии (всего 31), составленный до принятия Регламента ЕС 2018/605.

В целом в 2015 году было проанализировано 45889 проб пищевых продуктов (фрукты, травы, грибы, овощи, зерно, орехи, картофель, продукты животного происхождения):

- 46,8% образцов содержали остаточные количества по крайней мере одного пестицида – эндокринного разрушителя;
- до 19% – один или более;
- 4,8% два или более (до 8!).

В общей сложности был обнаружен 31 из 35 пестицидов списка PAN Europe. Большинство отобранных образцов были фруктами и овощами. Из них фрукты содержали гораздо более высокий процент EDP (в 34,3% образцов фруктов были обнаружены остаточные количества EDP), в то время как 9,9% содержали два и более EDP на образец. Всего было обнаружено 27 EDP.

Среди наиболее примечательных выводов стоит отметить:

- остаточные количества EDP наиболее часто фиксируются в цитрусовых фруктах (мандарины, апельсины, грейпфруты, лаймы и т. д.) – от 38% до 57%;
- из фруктов и ягод, потребляемых свежими и цельными (с кожурой), наиболее загрязненными являются смородина, персики и абрикосы (40-45%), вишня, столовый виноград, клубника, груши, яблоки (27-39%);
- мандарины и смородина чаще всего содержат несколько EDP на образец (1 из 5);
- в овощах, потребляемых ежедневно (салат-латук, помидоры, морковь и сладкий перец) EDP обнаруживались в 16-18% проанализированных проб.

В Европе большая часть остаточных количеств EDP (23-31% проб содержали EDP) обнаруживалась во фруктах и овощах, произведенных в Испании, Греции и Италии. В этих странах было обнаружено от 19 до 26 различных EDP, причем на каждую пробу продукта приходилось до 4 – 5 EDP. Количество EDP, обнаруженных в продуктах, произведенных в Германии, Румынии и Нидерландах, было ниже (12% -15%), а наиболее чистыми оказались продукты, произведенные в Дании (3% содержали EDP и максимально 4 EDP в одной пробе).

Во фруктах и овощах наиболее часто регистрируются следующие EDP:

- хлорпирифос – ~ 6,7%;
- пириметанил – 4,1%;
- тебуконазол – 4,0%;
- ипродион – 2,5%;
- тиаклоприд – 2,2%;
- пропамокарб – 2,1%;
- лямбда-цигалотрин – 1,9%.

В 2015 году возглавлял список EDP хлорпирифос, разрешенный на тот момент к применению в странах Евросоюза инсектицид. Регламентом ЕС 2020/18 от 10.01.2020 данный пестицид запрещен к применению в странах Евросоюза [22]. Государства-члены должны отозвать разрешения на средства защиты растений, содержащие хлорпирифос в качестве активного вещества, к 16.02.2020. Любой льготный период, предоставляемый Государствами-членами в соответствии со статьей 46 Регламента ЕС 1107/2009, истекает к 16.04.2020. Решение принято на основании отчета Европейского Агентства по безопасности пищевых продуктов, согласно которому хлорпирифос

- возможно, обладает генотоксическими свойствами (положительные результаты в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo*), невозможно установить безопасные уровни и провести оценку риска;
- обладает нейротоксичностью (исследования на крысах, эпидемиологические данные, показывающие взаимосвязь между воздействием хлорпирифоса и неблагоприятными последствиями для развития нервной системы у детей);
- классифицирован как репротоксикант 1В.

Кроме того, 18.02.2020 страны Евросоюза одобрили предложение Комиссии понизить максимально допустимые уровни остаточных количеств хлорпирифоса (и хлорпирифос-метила) в пищевых продуктах и кормах до самого низкого уровня, который может быть измерен аналитически. Новые правила вступят в силу примерно в октябре 2020 года и будут применяться к продуктам питания, произведенным как в ЕС, так и в других странах [2].

По состоянию на 18.05.2020 в «Государственном каталоге пестицидов и агрохимикатов, разрешен-

Таблица 6

**Список пестицидов, обладающих свойствами эндокринных разрушителей, составленный PAN
Europe в 2017 году, актуальный статус в Российской Федерации и ЕС [2, 11]**

Название	Статус		Примечание
	РФ	ЕС	
Хлорпирифос	+	-	Запрещен в ЕС с 10.01.2020
Пириметанил	+	+	
Тебуконазол	+	+	
Ипродион	+	-	
Тиаклоприд	+	-	Запрещен в ЕС с 03.02.2020
Пропамокарб	+	+	
Лямбда-цигалотрин	+	+	
Муклубутанил	-	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Прохлораз	+	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Циперметрин	+	+	
Хлорпирифос-метил	-	-	Запрещен в ЕС с 10.01.2020
Триадименол	+	-	
Дельтаметрин	+	+	
Спиромефизен	+	+	
2,4-Д	+	+	
Пропиконазол	+	-	Запрещен в ЕС с 19.03.2020, кандидат на замещение по критериям PBT
Линурон	-	-	
Тиофанат-метил	+	+	
Бупиримат	-	+	
Диметоат	+	-	Запрещен в ЕС с 30.06.2020, кандидат на замещение по критериям низкий ADI/ ARfD/AOEL
Абамектин	+	+	
Пропизамид	-	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Глифосат	+	+	
Ципроконазол	+	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Метомил	-	-	
Эпоксиконазол	+	-	Запрещен в ЕС, кандидат на замещение по критериям PBT, репротоксикант 1A/1B, эндокринный разрушитель
Фипронил	-	-	
Амитрол	-	-	
Иоксинил	-	-	
Метконазол	+	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Метрибузин	+	+	Кандидат на замещение по критериям PBT в ЕС
Пиридат	+	+	
Тепралоксидим	-	-	
Тралконсидим	-	-	
Триасульфурон	+	-	

ных к применению на территории Российской Федерации» внесено 14 торговых наименований, содержащих хлорпирифос, используется в основном для таких культур, как свекла, яблоня, гру-

ша, картофель, пшеница, виноград, ячмень рапс [11].

В таблице 7 приведены гигиенические нормативы остаточного содержания некоторых пести-

цидов EDP в продуктах питания, утвержденные в Российской Федерации, странах Евросоюза и рекомендованные Кодекс Алиментариус (КА) [23]. Для сравнения были выбраны те пестициды EDP, которые наиболее часто обнаруживались

в продуктах питания в 2015 году по данным PAN Еигоре либо вызывают особый интерес, поскольку были запрещены к применению в Евросоюзе в 2020 году. Из «Государственного каталога пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к при-

Таблица 7

Максимально допустимые уровни остаточных количеств некоторых пестицидов EDP в продуктах питания [2, 23, 24]

Продукт, пестицид	Максимально допустимый уровень в продукции, мг/кг		
	РФ	ЕС	КА
Хлорпирифос			
Свекла	0,05	0,05	-
Яблоки	0,5	0,01	-
Картофель	2,0	0,01	2,0
Пшеница	0,5	0,5	0,5
Кукуруза	0,05	0,05	0,05
Виноград	0,5	0,01	0,5
Груши	0,5	0,01	-
Персики, нектарины	0,2 ^а	0,08	0,5
Цитрусовые	0,3 ^а	1,5 ^б	1,0
Тиаклоприд			
Яблоки	0,7 ^в	0,3	-
Виноград	0,02	0,01	-
Картофель	0,02	0,02	0,02
Пириметанил			
Яблоки	7,0 ^в	15,0	-
Виноград	4,0	5,0	-
Картофель	0,1	0,05	0,05
Томат	0,7	1,0	0,7
Тебуконазол			
Пшеница	0,2 ^г	0,3	0,15
Виноград	2,0	0,5 (столовый)	-
Кукуруза (зерно)	0,1	0,02	-
Свекла	0,1	0,02	-
Пропиконазол			
Пшеница	0,1	0,09	0,09
Ягоды (кроме клюквы)	0,05	0,01	-
Виноград	0,5	0,3	-
Цитрусовые	6,0 ^а	9,0 ^д 5,0 ^е	10,0 ^д
Эпоксиконазол			
Пшеница	0,2	0,6	-
Свекла	0,05	0,05	-
Подсолнечник	0,05	0,05	-
Кукуруза	0,1	0,1	-

Примечания: а - для импортируемой продукции, б - апельсины, лимоны, мандарины, лаймы, в - плодовые семечковые, г - зерно хлебных злаков, д - апельсины, е - лимоны, мандарины.

менению на территории Российской Федерации» для соответствующих пестицидов, руководствуясь областью применения в РФ, выбрали культуры (овощи, фрукты, зерно), по которым проводили сравнение. В целом можно отметить, что в ЕС установлены более жесткие нормативы остаточных количеств пестицидов MRL по сравнению с РФ, и наблюдается стойкая тенденция к снижению величины MRL до 0,01 мг/кг в отношении наиболее опасных пестицидов (табл. 7).

Максимальные уровни остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах и кормах растительного и животного происхождения

Согласно Регламенту ЕС 396/2005 Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 23.02.2005 о максимальных уровнях остаточных количеств пестицидов (MRL) в пищевых продуктах и кормах растительного и животного происхождения, Государства-члены обязаны осуществлять контроль MRL для обеспечения того, что продукты питания, поставляемые на рынок, соответствуют установленным законом ограничениям [25].

Действуя в рамках Регламента ЕС 396/2005, Европейское Агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) составляет ежегодный отчет по содержанию остаточных количеств пестицидов в продуктах питания стран Евросоюза [26]. В докладе обобщаются результаты программ контроля, осуществляемого как на уровне Европейского Парламента и Совета Европейского Союза, так и на национальном уровне каждой отдельной страны, что позволяет выявлять слабые места, т.е. составлять список тех продуктов, в которых наиболее часто определяются остаточные количества пестицидов, и пестицидов, для которых фиксируется превышение уровней максимально допустимых остаточных количеств (MRL), разрабатывать целенаправленную систему мониторинга на следующие годы, особенно в отношении особо опасных конвенциональных пестицидов (Стокгольмская и Роттердамская Конвенции) и пестицидов, целесообразность применения которых находится под большим вопросом в странах Евросоюза.

В рамках программы контроля, осуществляемого на уровне Европейского Парламента и Совета Европейского Союза, тестируются пищевые продукты, наиболее часто потребляемые гражданами стран Евросоюза. Мониторинг одной и той же группы товаров проводится каждые 3 года. Так в 2018 году анализировали 12 продовольственных товаров: баклажаны, бананы, брокколи, культивируемые грибы, грейпфруты, дыни, сладкий перец / болгарский перец, столовый виноград, пшеницу, оливковое масло первого отжима, говяжий жир, куриные яйца на нали-

чие 177 пестицидов (в том числе 169 пестицидов в продуктах растительного происхождения, 21 – в продуктах животного происхождения и 13 – в продуктах растительного и животного происхождения). В 58% проанализированных образцов (6770 из общего числа 11679) отсутствовали остаточные количества пестицидов, 40,6% образцов (4743 из 11679) содержали один или несколько пестицидов в количестве, превышающем предел определения, но ниже установленного уровня максимально допустимого остаточного количества. В 1,4% проб (166 из 11679) остаточные количества пестицидов превышали максимально допустимый уровень. В продуктах растительного происхождения, выращиваемых на территории стран ЕС, были обнаружены следующие пестициды, запрещенные к применению на территории стран ЕС:

- ометоат (CAS 1113-02-6) – баклажаны,
- битертанол (CAS 55179-31-2), карбендазим (CAS 10605-21-7), флусилазол (CAS 85509-19-9) – брокколи,
- дильдрин (CAS 60-57-1), хлорфенапир (CAS 122453-73-0) – дыни,
- хлорфенапир (CAS 122453-73-0), триадимефон (CAS 43121-43-3) – сладкий перец,
- карбендазим (CAS 10605-21-7), ометоат (CAS 1113-02-6), ацефат (CAS 30560-19-1) – столовый виноград,
- карбендазим (CAS 10605-21-7), фенитрофион (CAS 122-14-5) – пшеница,
- ипродион (CAS 36734-19-7) – оливковое масло.

В продуктах животного происхождения (говяжий жир и куриные яйца) наиболее часто регистрировались ДДТ, гексахлорбензол и линдан.

В рамках программы совместного контроля как на уровне ЕС, так и на национальном уровне каждой отдельной страны, было проанализировано 91015 проб (для сравнения 88247 образцов в 2017 году и 84652 в 2016 году) на наличие 821 пестицида, в среднем 239 пестицидов на каждый образец. Среди исследованных образцов 57286 (62,9%) представляли собой продукты, произведенные в странах Евросоюза, 24495 проб (26,9%) относились к продуктам, импортируемых из третьих стран, в частности Турции, Китая, Египта, Марокко, Чили, Индии, Молдовы, Украины, России и других, 9234 образцов (10,1%) неуказанного происхождения. Португалия, Мальта, Венгрия и Греция контролировали в основном продукцию, произведенную на внутреннем рынке (более 85% проб), в то время как для Болгарии (95,5%), Нидерландов (55,9%), Румынии (45,1%) и Швеции (40,4%) характерны высокие показатели выборки импортируемой продукции из третьих стран.

В целом 95,5% (для сравнения 95,9% в 2017 году) проб содержали пестициды, в количестве не превышающем максимально допустимые уровни,

из них 47473 (52,2%) ниже предела обнаружения (табл. 8). В таблице 8 представлено распределение проб в зависимости от остаточного содержания пестицидов и страны происхождения продукта. Стоит отметить, что для продуктов, импортируемых из третьих стран, характерен довольно высокий процент проб с превышением максимально допустимого уровня остаточных пестицидов 8,3%, лидируют по этому показателю Суринам (33,3%), Иордания (33,3%), Уганда (21,1%), Пакистан (19,2%), Вьетнам (19,0%), Доминиканская Республика (18,5%), Таиланд (17,5%), Китай (17,2%), Индия (16,1%). В продуктах, произведенных в Российской Федерации, Молдове, Украине и Казахстане, и импортируемых в страны Евросоюза, отмечено превышение в 5,2%, 2,6%, 2,3% и 1,3% пробах, соответственно. Конечно, сравнивать и интерпретировать данные по разным странам нужно с осторожностью, принимая во внимание тот факт, что разные страны реализуют различные программы по мониторингу продуктов питания (в том числе отбор проб), имеют разные пищевые привычки, различную структуру пестицидов, используемых в сельском хозяйстве, различные национальные приоритеты в торговле продовольствием и т.д., но в целом этот отчет позволяет сделать вывод о качестве продуктов питания (в отношении остаточных количеств пестицидов), реализуемых на рынке стран Евросоюза. В таблице 9 выборочно представлены данные по распределению количества проб в зависимости от остаточного содержания пестицидов и страны происхождения продуктов, для тех стран, которые наиболее часто экспортируют свою продукцию в Российскую Федерацию.

К сожалению, проблема остаточных количеств пестицидов остается довольно актуальной, в связи с чем в странах ЕС активно прорабатывается вопрос о замене промышленных пестицидов альтернативными веществами, например РНК-пестицидами [27].

Механизм РНК интерференции используется как при создании генно-модифицированных продуктов, например кукурузы, геном которой

содержит дцРНК DvSnf7, “выключающие” ген Snf7 западного кукурузного жука (*Western corn rootworm*), так и при разработке РНК-пестицидов, например в виде спреев, содержащих короткие двухцепочечные молекулы РНК в своем составе. В 2017 году Агентство по охране окружающей среды США (EPA USA) впервые разрешило применение кукурузы, содержащей дцРНК DvSnf7. В странах Евросоюза вопрос о возможном импорте данного вида продукции в качестве продукта питания и корма находится на стадии рассмотрения.

Среди крупных международных компаний, занимающихся разработкой РНК-пестицидов, можно отметить Syngenta и Bayer Crop Science (Monsanto). Первые работают над созданием линейки “РНК-биоконтроль”, направленных на борьбу с колорадским картофельным жуком (*Colorado potato beetle*). В экспериментах было показано, что данный продукт обладает высокой специфичностью в отношении колорадского картофельного жука (100% смертность), практически не затрагивая родственные организмы отрядов *Coleoptera*, *Lepidoptera*, *Hymenoptera* и другие. Monsanto совместно с Dow создала продукт SmartStax Pro, содержащий помимо ВТ-токсина (токсин *Bacillus thuringiensis*) дцРНК DvSnf7, однако вопрос совместного влияния двух компонентов на жизнедеятельность патогенных организмов остается открытым. Monsanto также работает над созданием РНК-продуктов, направленных на борьбу с картофельным колорадским жуком (*Colorado potato beetle*), клещей рода *Varroamilben*, вирусов *Tospovirus*.

Бесспорным преимуществом данного вида пестицидов является высокая специфичность в отношении возбудителей болезней и вредителей, поскольку затрагиваются только их РНК молекулы. Двухцепочечные молекулы РНК, содержащиеся в продукте, например спрее, проникают в клетки вредителя, где под действием клеточных энзимов распадаются на короткие одноцепочечные молекулы РНК, которые связываются с комплементарной матричной РНК. Данный

Таблица 8

Распределение количества проб в зависимости от остаточного содержания пестицидов и страны происхождения продукта

Страна происхождения продукта	Содержание остаточных количеств пестицидов, %		
	А	Б	С
Страны ЕС	54,7	42,3	3,1 (1,6)
Третьи страны	38,2	53,5	8,3 (5,3)
Неизвестно	-	-	3,7 (1,3)

Примечание: А – ниже предела обнаружения, Б – выше предела обнаружения, но ниже максимально допустимого уровня, С – выше предела обнаружения.

Таблица 9

Распределение количества проб в зависимости от остаточного содержания пестицидов и страны происхождения продуктов, для стран, наиболее часто экспортирующих свою продукцию в Российскую Федерацию

Страна происхождения продукта	Содержание остаточных количеств пестицидов		
	А	Б	С
Кипр	49,3	41,3	9,4
Греция	47,4	47,0	5,6
Болгария	74,0	20,7	5,3
Польша	50,0	44,7	5,3
Испания	43,1	54,4	2,5
Нидерланды	47,7	50,1	2,2
Венгрия	58,7	39,4	1,9
Китай	44,3	38,5	17,2
Турция	34,3	57,7	8,0
Египет	54,6	39,6	5,8
Россия	69,0	25,8	5,2
Молдова	67,3	30,1	2,6
Украина	87,5	10,2	2,3

Примечание: А – ниже предела обнаружения, Б – выше предела обнаружения, но ниже максимально допустимого уровня, С – выше предела.

процесс приводит к нарушению синтеза белков и, как следствие, нарушению функционирования организма вредителя. Растения (и другие объекты) остаются при этом незатронутыми, поскольку дцРНК должны содержать последовательности генов возбудителей болезней или вредителей. Стоит также отметить отсутствие у возбудителей болезней или вредителей резистенции к РНК-пестицидам, поскольку данный процесс предполагает замену всей последовательности генов в результате спонтанных мутаций.

Для такого вида продуктов нехарактерна проблема остаточных количеств в объектах окружающей среды или продуктах питания. РНК молекулы неустойчивы, быстро разрушаются в окружающей среде, а РНК-спреи не накапливаются в продуктах питания.

В тоже время неустойчивость молекул РНК создает определенные трудности в практическом использовании данного вида пестицидов, а именно короткий срок действия и отсутствие эффективного способа доставки дцРНК в целевые организмы.

К существенным недостаткам можно отнести дороговизну процесса (существующие методы синтеза дцРНК не всегда эффективны и слишком дороги). Поэтому для создания коммерчески жизнеспособного продукта необходимо детально проработать данные вопросы.

Помимо научных исследований, направленных на разработку эффективных способов синтеза и доставки дцРНК, а также увеличения сроков действия, данный вид продукции требует разработки отдельной нормативно-правовой базы, поскольку РНК-пестициды не относятся к генно-модифицированным продуктам и не регулируются соответствующими документами. В настоящее время в мировой практике отсутствует разработанный и действующий регламент, регулирующий данный вид продукции.

Кроме того, возникает много вопросов, связанных с оценкой рисков для здоровья человека и окружающей среды. Предполагается, что риски для здоровья человека окажутся минимальными вследствие наличия барьеров со стороны ЖКТ и на клеточном уровне к поглощению и распространению экзогенных РНК, однако воздействие на иммунную систему, функцию воспроизводства, мутагенный и канцерогенный эффекты детально не изучались. В 2020 году ОЭСР готовит к публикации два документа по оценке рисков для здоровья человека и окружающей среды при применении РНК-пестицидов.

Поэтому Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора считает внедрение РНК-пестицидов в национальную практику преждевременным, по крайней мере до публи-

кации Руководства ОЭСР по оценке рисков для здоровья человека и окружающей среды, апробации и внедрения РНК-пестицидов в практику стран ОЭСР, а также разработки соответствующей нормативно-правовой базы.

Было бы целесообразным проработать вопрос возможного внедрения зеленых пестицидов в практику сельского хозяйства Российской Федерации как альтернативы промышленным пестицидам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32009R1107>.
2. EU – Pesticides database. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32009R1107>.
3. Renewal of approval. Available at: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/approval_renewal_en.
4. Commission Regulation (EU) 2018/605 of 19 April 2018 amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32018R0605>.
5. EU legislation on MRLs. Available at: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/eu_rules_en.
6. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance clothianidin. EFSA Journal. 2013; 11(1):3066, 58 p. doi:10.2903/j.efsa.2013.3066. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm.
7. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance imidacloprid. EFSA Journal. 2013; 11(1):3068, 55 p. doi:10.2903/j.efsa.2013. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm.
8. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance thiamethoxam. EFSA Journal. 2013; 11(1):3067, 68 p. doi:10.2903/j.efsa.2013.3067. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm.
9. Commission Implementing Regulation (EU) No 485/2013 of 24 May 2013 amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011, as regards the conditions of approval of the active substances clothianidin, thiamethoxam and imidacloprid, and prohibiting the use and sale of seeds treated with plant protection products containing those active substances. Available at: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2013/485/oj.
10. Commission Implementing Regulation (EU) 2020/23 of 13 January 2020 concerning the non-renewal of the approval of the active substance thiacloprid, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/GA/TXT/?uri=CELEX:32020R0023>.
11. «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» по состоянию на 18.05.2020. / «State catalog of pesticides and agrochemicals approved for use in the territory of the Russian Federation» as of 18.05.2020.
12. IARC Monograph on Glyphosate. Available at: <https://www.iarc.fr/featured-news/media-centre-iarc-news-glyphosate/>.
13. СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов» (от 02.03.2010, с изменениями на 10.07.2016). / SanPiN 1.2.2584-10 "Hygienic requirements for the safety of testing, storage, transportation, sale, use, neutralization and disposal of pesticides and agrochemicals" (dated 02.03.2010, as amended on 10.07.2016, in Russian).
14. Draft Human Health and Ecological Risk Assessments for Glyphosate. United States Environmental Protection Agency. Available at: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/draft-human-health-and-ecological-risk-assessments-glyphosate>.
15. Glyphosate. European Food Safety Authority. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/glyphosate>.
16. EPA Takes Action to Provide Accurate Risk Information to Consumers, Stop False Labeling on Products. Available at: <https://www.epa.gov/newsreleases/epa-takes-action-provide-accurate-risk-information-consumers-stop-false-labeling>.
17. California Proposition 65 (list). Available at: <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>.
18. Pflanzenschutzmittelregister Bundesamt für Ernährungssicherheit. Available at: <https://www.baes.gv.at/zulassung/pflanzenschutzmittel/pflanzenschutzmittelregister/>.
19. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions. Brussels, 7.11.2018. Available at: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EN/COM-2018-734-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF>.
20. Endocrine disrupting pesticides. Pesticide Action Network Europe. Available at: <https://www.pan-europe.info/campaigns/pesticides/endocrine-disrupting-pesticides>.
21. Endocrine disrupting pesticides in European food. Brussels, 2017. PAN Europe. Available at: https://www.edc-eu-tour.info/sites/edc-eu-tour.info/files/field/document_file/report_ed_pesticides_in_eu_food_pan_europe.pdf.
22. Commission Implementing Regulation (EU) 2020/18 of 10 January 2020 concerning the non-renewal of the approval of the active substance chlorpyrifos, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011. Available at: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2020/18/oj.
23. Codex Pesticides Residues in Food Online Database. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/en/>.
24. ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)» (от 10.05.2018) / GN 1.2.3539-18 «Hygienic standards for the content of pesticides in environmental objects (list)» (dated 10.05.2018, in Russian).
25. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC with EEA relevance. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32005R0396>.
26. The 2018 European Union report on pesticides residues in food. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6057>.
27. Abstracts and presentations of the OECD Conference on RNAi based pesticides, 10-12 April 2019. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/pesticides-pesticides-conference-on-rnai-based-pesticides.htm>.

E.V. Tarasova

MAIN DIRECTIONS OF EU LEGISLATION DEVELOPMENT IN THE FIELD OF PESTICIDES REGULATION

Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

The article provides an overview of the main directions of development of EU legislation in the field of pesticides regulation. Special attention is paid to the problems of neonicotinoids, glyphosate, endocrine disruptors, and food quality control for the content of residual amounts of pesticides.

Keywords: pesticides, neonicotinoids, endocrine disruptors, glyphosate, maximum residual levels of pesticide.

Quote: E.V. Tarasova. Main directions of EU legislation development in the field of pesticides regulation. Toxicological Review. 2020; 3:41-52.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020 г.

ЗЕЛЕННЫЕ ПЕСТИЦИДЫ (ПРЕИМУЩЕСТВА И ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ)

Х.Х. Хамидулина^{1,2}, Д.Н. Рабикова^{1,2}

¹Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 123993, г. Москва, Российская Федерация

В наше время чрезмерное использование пестицидов вызвало экологические проблемы, стало предметом глубокого осмысления, как для общественности, так и для ученых. Поскольку пестициды губительно действуют на экосистемы и здоровье человека, появилась необходимость в изучении пестицидов, которые в различной степени соответствуют целям зеленой химии, то есть они безопасны, эффективны и биоразлагаемы с минимальным нарушением окружающей среды.

Переход на биопестициды является новым и более совершенным инструментом, нацеленным на создание безопасных натуральных продуктов для человека и окружающей среды, что делает коммерческую привлекательность зеленых пестицидов интересной и выгодной, но их внедрение поднимает вопросы разработки системы критериев безопасности и регулирования.

Ключевые слова: безопасность, пестицид, здоровье, токсичность.

Цит: Х.Х. Хамидулина, Д.Н. Рабикова. Зеленые пестициды (преимущества и проблемы внедрения). Токсикологический вестник. 2020; 3:53-56.

Согласно последним оценкам Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций (ФАО), до 40% продовольственных культур во всём мире ежегодно теряется из-за вредителей и болезней растений [1]. Для минимизации потерь урожайности человечество использует пестициды.

Систематическое использование стойких высокотоксичных пестицидов, особенно в большом количестве, отрицательно влияет на экосистемы и здоровье человека. Пестициды уничтожают полезные микроорганизмы, угнетают биологическую активность грунтов, уменьшают естественную плодородность. Загрязнение окружающей среды ядохимикатами приводит к уничтожению полезных насекомых, птиц, рыбы, животных, отравлению людей непосредственно пестицидами или продуктами, в которых они накапливаются. Пестициды относятся к ядам широкого спектра

действия; попадая в организм человека и теплокровных животных даже в очень малом количестве, они способны вызывать нарушения деятельности центральной нервной системы и жизненно важных органов. Вызывают аллергии, появление доброкачественных и злокачественных опухолей, хромосомных аномалий, которые могут проявиться даже через несколько поколений, нарушают развитие плода во время беременности. Ежегодно в мире около миллиона человек подвергаются отравлению пестицидами [2].

Причиной этого могут являться высокая токсичность и небиоразлагаемые свойства пестицидов и остатки в почве, водных ресурсах и сельскохозяйственных культурах, которые влияют на здоровье населения. Поэтому, с одной стороны, необходимо искать новые высокоселективные и биоразлагаемые пестициды для решения проблемы долгосрочной токсичности для млеко-

Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidya Khizbulaevna), доктор медицинских наук, директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, director@rosreg.info. ORCID:0000-0001-7319-5337

Рабикова Динара Нуруллаевна (Rabikova Dinara Nurullaevna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, rabikova_dni@rosreg.info

питающих, а с другой стороны, необходимо изучать экологически чистые пестициды и разрабатывать методы, которые позволяют уменьшить использование пестицидов при сохранении урожайности.

Зеленые пестициды, также называемые экологическими пестицидами, являются отличной альтернативой и представляют собой пестициды, полученные из органических источников, которые считаются менее вредными для здоровья людей и животных, а также среды их обитания.

В Российской Федерации существует несколько определений биопестицидов, например, в соответствии с Комплексной программой развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 г. (ВП-П8-2322 утв. Председателем Правительства РФ от 24.04.2012 № 1853п-П8) биопестицид – это соединение, которое убивает организмы в результате специфического биологического действия, а не как химические яды [3].

В соответствии с ГОСТ Р 56694-2015 «Возобновляемые источники сырья. Сельскохозяйственные ресурсы. Термины и определения» биопестициды – это биологические средства защиты растений, которые используют для борьбы с вредителями культурных растений, представляющие собой живые объекты или естественные биологические высокоактивные химические соединения, синтезируемые живыми организмами [4].

В Евросоюзе под биопестицидами понимают пестициды, получаемые с помощью микроорганизмов или из природных продуктов.

В США EPA под биопестицидами понимаются встречающиеся в природе вещества, которые контролируют вредителей, микроорганизмы, которые контролируют вредителей и вещества, производимые растениями за счет внедренных генетических материалов [5].

Биопестициды – пестициды, полученные из объектов природного происхождения, таких как микроорганизмы, растения, животные и минералы.

Биопестициды в свою очередь делятся на 3 группы:

1. Микробиологические препараты на основе микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов и простейших) и продуктов их жизнедеятельности.

2. Препараты из растений, экстрактов из растений и прочих природных субстратов. Их пестицидное действие обусловлено наличием в них специфических биологически активных веществ.

3. Феромоны – препараты на основе природных соединений, не оказывающих токсического действия на вредные организмы, а влияющих только на их поведение. Обычно используются в виде приманок и ловушек для вредных насекомых.

В качестве примера можно привести разработку РНК-пестицидов компании Syngenta, которая работает над созданием линейки «РНК-биоконтроль», направленных на борьбу с колорадским картофельным жуком (Colorado potato beetle). Двухцепочечные молекулы РНК, содержащиеся в продукте, например в виде спреев, проникают в клетки вредителя, где под действием клеточных энзимов распадаются на короткие одноцепочечные молекулы РНК, которые связываются с комплементарной матричной РНК. Данный процесс приводит к нарушению синтеза белков и, как следствие, нарушению функционирования организма вредителя. Растения (или другие объекты) остаются при этом незатронутыми, поскольку дцРНК должны содержать последовательности генов в результате спонтанных мутаций.

Или например гриб *Metarhizium acridum*, в частности, показал свою эффективность в борьбе против саранчи, вызывая смертность личинок и имаго через неделю-другую. Коммерческие препараты на основе этого гриба – это порошок спор. Споры смешивают с маслом и полученной суспензией обрабатывают саранчу с самолетов или автомобилей. Гриб затем проникает в полость тела хозяина через покровы и начинает питаться, ослабляя его. Саранча слабеет в течение трех дней, становится вялым, питается меньше и в конце концов погибает. Масло, используемое в качестве основы биопрепарата, это зачастую дизельное топливо, хотя растительные масла также можно использовать. Поскольку норма расхода при обработке не превышает одного литра на гектар, исследования прошлых лет показали, что никакого отрицательного воздействия на окружающую среду не происходило [1].

Концепция «зеленых пестицидов» относится ко всем типам природных и полезных материалов для борьбы с вредителями, которые могут способствовать сокращению численности вредителей и увеличению производства продуктов питания. Они безопасны и экологичны.

Таким образом, основными достоинствами и требованиями к зеленым пестицидам являются:

- а) Высокая эффективность при правильном применении.

- б) Избирательность действия в отношении широкого спектра вредных насекомых и фитопатогенов.

Одно из главных преимуществ биопестицидов состоит в том, что зеленые пестициды менее токсичны, чем синтетические пестициды. Они обычно влияют только на целевой вредитель и являются тесно связанными организмами по сравнению с синтетическими пестицидами, которые не ориентированы на цель, могут влиять

на многие организмы, такие как птицы, насекомые и млекопитающие. Это означает, что биопестициды, например, используемые в борьбе с саранчой, не поражают других, полезных насекомых, которые продолжают заниматься своими делами – опылением и другими экологическими функциями. Более того, поскольку биопестициды безвредны для других животных и не причиняют вреда растениям, их можно использовать в природоохраненных зонах, болотных угодьях и других местах, где есть водоемы. Важно отметить, что биопестициды действуют медленнее, чем обычные пестициды. То есть в случае особенно сильных вспышек, они не могут заменить обычные пестициды, которым требуется в два раза меньше времени, чтобы вызвать гибель насекомого. Поэтому биопестициды лучше всего использовать как превентивное средство, а не как рецепт для борьбы с саранчой во время чрезвычайно сильных вспышек. [1].

в) Высокая экологичность.

Пестициды в различной степени соответствуют целям зеленой химии (то есть они безопасны, эффективны и биоразлагаемы с минимальным нарушением окружающей среды).

Использование микроорганизмов в качестве биопестицидов – сравнительно новое направление биотехнологии, но уже имеет существенные достижения. На данный момент вирусы, грибы, бактерии, находят все больше применяются в качестве промышленных биопестицидов. Технология производства этих препаратов очень различна, как различна природа и физиологические особенности микроорганизмов – продуцентов.

Натуральные продукты являются отличной альтернативой синтетическим пестицидам в качестве средства для снижения негативного воздействия на здоровье человека и окружающую среду.

г) Возможность решения с помощью микробиологических средств защиты растений проблемы устойчивости популяций насекомых-вредителей и фитопатогенов к химическим пестицидам.

д) Длительная сохранность и удобство применения.

е) Высокая биоразлагаемость для решения проблемы долгосрочной токсичности для млекопитающих и экологических проблем.

Пестициды должны сохраняться на культурах достаточно долго, чтобы обеспечить эффективность, но не вызывая проблем с остатками пищи. Следы, оставляемые пестицидами в обработанных продуктах, называются «остаточными веществами». Количество остатков, обнаруженных в продуктах питания, должно быть безопасным для потребителей и как можно более низким.

Соответствующая продолжительность стойкости обычно достигается структурными измене-

ниями, которые улучшают стабильность на свету без ущерба для биоразлагаемости.

Небольшие количества зеленых пестицидов эффективны и часто быстро разлагаются, что позволяет избежать проблем загрязнения, вызванных синтетическим инсектицидом. Зеленые пестициды должны использоваться в качестве компонента комплексных программ борьбы с вредителями и могут значительно снизить использование синтетических инсектицидов, в то время как урожайность сельскохозяйственных культур остается высокой.

Биопестициды, как и химические пестициды, подлежат регистрации в странах, где предполагается их обращение. Биопестициды отличаются по своим свойствам, механизмам действия на организмы, поведению в окружающей среде, поэтому при их регистрации требуются некоторые специфические данные.

Нормативно правовая база Российской Федерации в сфере обращения с пестицидами и агрохимикатами, реализованы в Федеральном законе от 19.07.1997 № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами» [13], Приказе Минсельхоза России от 10.07.2007 № 357 «Об утверждении Порядка государственной регистрации пестицидов и агрохимикатов» [14], ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)» [15].

Вместе с тем, внедрение новых продуктов биотехнологий в сельское хозяйство потребует совершенствования законодательства.

Кроме того, одной из проблем внедрения зеленых пестицидов является неприятие фермеров в отношении новых, непроверенных технологий защиты растений. Поскольку у фермеров накоплен богатый опыт, который дает им уверенность в эффективности химических пестицидов, а производители зачастую заинтересованы в высокой эффективности и невысокой стоимости на продукт, не задумываясь о последствиях применения для окружающей среды. В связи с этим необходимо создавать социальную рекламу, для того чтобы не только специалисты, но и потребители были хорошо информированы о преимуществах зеленых пестицидов и обучены по всем аспектам применения биопестицидов. Ведь опыт правильного применения зеленых пестицидов в разных странах показывает, что инвестиции окупаются в несколько раз за счет увеличения урожая и повышения его качества, и соответственно повышается спрос на потребительском рынке.

В связи с изменяющимися условиями на внутреннем и внешнем рынках пестицидов Российской Федерации необходимо развивать рыночные отношения в данной области, давая преференции для производителей, систематизировать и уни-

фицировать требований безопасности ко всем этапам оборота пестицидов и агрохимикатов.

Важно отметить, что в тех странах, где применение химических пестицидов достигло определенных пределов, биопестициды становятся если не альтернативой химической защите растений, то существенным дополнением к ней.

Пестициды могут быть легко заменены натуральными продуктами в качестве отличной альтернативы синтетическим средствам борь-

бы с вредителями для уменьшения негативного воздействия на окружающую среду и здоровье человека. Переход к биопестицидам – это новый более совершенный инструмент, направленный на создание натуральных продуктов, безопасных для человека и окружающей среды, что делает коммерческую привлекательность зеленых пестицидов выгодным и интересным, однако их внедрение поднимает вопросы разработки системы критериев безопасности и регулирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биопестициды для борьбы с саранчой. Available at: <http://www.fao.org>.
2. История развития и классификация пестицидов. Available at: <http://www.fumigaciya.ru/istoriya-razvitiya-i-klassifikatsiya-pestitsidov>.
3. «ВП-П8-2322. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года» (утв. Правительством РФ 24.04.2012 N 1853п-П8).
4. ГОСТ Р 56694-2015 «Возобновляемые источники сырья. Сельскохозяйственные ресурсы. Термины и определения».
5. Biopesticides. Available at: <https://www.epa.gov/pesticides/biopesticides>.
6. Федеральный Закон США «Об инсектицидах, фунгицидах и родентицидах», Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). Available at: <https://www.epa.gov/enforcement/federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act-fifra-and-federal-facilities>.
7. Федеральный Закон США «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах», Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA). Available at: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-food-quality-protection-act>.
8. Закон США «О качестве пищевых продуктов», Food Quality Protection Act (FQPA), 1996 г. Available at: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-occupational-safety-and-health-act>.
9. Федеральный закон от 19.07.1997 № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами».
10. Приказ Минсельхоза России от 10.07.2007 № 357 «Об утверждении Порядка государственной регистрации пестицидов и агрохимикатов».
11. ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)» от 10.05.2018 № 33 [15].

REFERENCES:

1. Biopesticides for locust control. Available at: <http://www.fao.org>.
2. History of development and classification of pesticides. Available at: <http://www.fumigaciya.ru/istoriya-razvitiya-i-klassifikatsiya-pestitsidov> (in Russian).
3. «ВП-П8-2322. Comprehensive program for the development of biotechnologies in the Russian Federation for the period up to 2020» (approved by the Government of the Russian Federation, 24.04.2012. No. 1853п-П8, in Russian).
4. GOST R 56694-2015 «Renewable sources of raw materials. Agricultural resources. Terms and definitions» (in Russian).
5. Biopesticides. Available at: <https://www.epa.gov/pesticides/biopesticides>.
6. Federal Insecticide, fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). Available at: <https://www.epa.gov/enforcement/federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act-fifra-and-federal-facilities>.
7. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA). Available at: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-food-quality-protection-act>.
8. US food quality protection Act (FQPA), 1966 Available at: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-occupational-safety-and-health-act>.
9. Federal law No. 109-FZ of 19.07.1997 «On safe handling of pesticides and agrochemicals».
10. Order of the Ministry of agriculture of the Russian Federation, 10.07.2007, No. 357 «On approval of the procedure for state registration of pesticides and agrochemicals» (in Russian).
11. GN 1.2.3539-18 «Hygienic standards for the content of pesticides in environmental objects (list)» from 10.05.2018. No. 33 (in Russian).

Kh.Kh. Khamidulina, D.N. Rabikova

GREEN PESTICIDES (ADVANTAGES AND PROBLEMS OF IMPLEMENTATION)

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 123993, Moscow, Russian Federation

Currently, the excessive use of pesticides has caused environmental problems and become a subject of deep reflection, both for the public and for scientists. Since pesticides are harmful to ecosystems and human health, there is a need to study pesticides that meet the goals of green chemistry to varying degrees, meaning they are safe, effective and biodegradable with minimal environmental disturbance.

The implementation of biopesticides is a new and advanced tool for creating natural products safe for humans and the environment. This makes the commercial appeal of green pesticides interesting, but their introduction raises questions on the development of a system of safety criteria and regulation.

Keywords: *safety, pesticide, health, toxicity.*

Quote: Kh.Kh. Khamidulina, D.N. Rabikova. Green pesticides (advantages and problems of implementation). *Toxicological Review*. 2020; 3:53-56.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020 г.



НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-57-61

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ОРГАНОМИНЕРАЛЬНОГО МИКРОУДОБРЕНИЯ

А.В. Истомин, Л.А. Румянцева,
О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Российская Федерация, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

Статья посвящена изучению характера токсического действия на организм лабораторных животных нового комплексного органоминерального микроудобрения. Проанализированы результаты санитарно-токсикологических исследований по оценке токсичности и опасности микроудобрения и по результатам исследований установлены параметры острой и подострой токсичности, изучено раздражающее действие на кожу и слизистые, сенсибилизирующее действие, кумулятивный эффект.

Ключевые слова: микроудобрение, токсичность, раздражающее действие, сенсибилизирующее действие, кумулятивный эффект.

Цит: А.В. Истомин, Л.А. Румянцева, О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов. Токсикологическая оценка опасности нового комплексного органоминерального микроудобрения. Токсикологический вестник. 2020; 3:57-61.

Введение. Развитие сельского хозяйства, повышение плодородия почвы, урожайности сельскохозяйственных культур, улучшение качества сельскохозяйственной продукции ставит на одно из первых мест эффективное использование удобрений.

Мировой рынок минеральных удобрений из года в год активно развивается.

В настоящее время получают развитие направления, связанные с появлением новых форм агрохимикатов, содержащих наряду с макро- и микроудобрениями другие компоненты – комплексы аминокислот, витамины, полисахариды и др.

Удобрения, рекомендуемые к использованию в сельском хозяйстве, должны пройти всестороннее токсиколого-гигиеническое изучение, что является основой для предотвращения их неблагоприятного влияния на здоровье работающих и населения, а также на экологию окружающей среды [2, 9,10].

Конкретные положения, касающиеся оценки, испытаний и государственной регистрации агро-

химикатов, заложены в разделе 15 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденных Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 № 299.

Проведение экспериментальных исследований по изучению биологического действия на организм теплокровных животных новых удобрений, которые позволяют эффективно выполнять задачу обеспечения растений всеми необходимыми питательными элементами, использовать природные механизмы повышения плодородия почв, является критерием оценки агрохимикатов.

Нами проведено исследование комплексного органоминерального микроудобрения, в состав которого входят компоненты: кислота борная, хелаты металлов, соли азота, фосфора, калия, магния, а также, экстракт морских водорослей (смесь органических и неорганических веществ растительного происхождения, содержащая натуральные питательные элементы, антиоксиданты, альгино-

Истомин Александр Викторович (Istomin Aleksandr Viktorovich), доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, fncg@yandex.ru, pesticidi@ferisman.ru

Румянцева Лариса Александровна (Rumyantseva Larisa Aleksandrovna), доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, fncg@yandex.ru, pesticidi@ferisman.ru

Ветрова Ольга Викторовна (Vetrova Olga Viktorovna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, fncg@yandex.ru, pesticidi@ferisman.ru

Михайлов Иван Георгиевич (Mikhailov Ivan Georgievich), кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, fncg@yandex.ru, pesticidi@ferisman.ru

вую кислоту и фитогормоны: цитокинин, ауксин, гиббереллин и глицинбетаин), хвойный экстракт (используется с целью обогащения удобрений, кормовых добавок для животных, пищевой продукции растительными витаминами, хлорофиллами, флавоноидами, каротиноидами и т.д.).

Цель исследования. Оценка степени опасности и характера токсического действия комплексного органоминерального микроудобрения в условиях острого и субхронического эксперимента.

Для достижения поставленной цели устанавливались токсикометрические параметры воздействия комплексного органоминерального микроудобрения на лабораторных животных: определение параметров острой токсичности при введении препарата в желудок и нанесении на кожу (LD_{50}), оценка раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаза, изучение кумулятивного и сенсibiliзирующего эффектов.

Материалы и методы исследования. В настоящих исследованиях использованы общепринятые наиболее информативные методы токсиколого-гигиенических, гематологических, биохимических, статистических исследований.

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с положениями нормативных и методических документов: «Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов» (№ 4263-87), руководство «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека» (Р1.2.3156-13), методические указания «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (МУ 2102-79).

В опытах по установлению острой пероральной токсичности использованы беспородные половозрелые белые крысы – самцы с массой тела 210-260 г. Животные содержались в условиях вивария на брикетированном корме.

Водный раствор комплексного микроудобрения вводили крысам утром однократно натошак, внутрижелудочно с помощью металлического зонда в 50% -ной концентрации. Испытаны дозы 2000 мг/кг, 4000 мг/кг, 7000 мг/кг, 10000 мг/кг м.т.

Для фиксирования сроков гибели проводилось наблюдение за состоянием и поведением животных в течение 14 дней после воздействия.

Для определения среднесмертельных доз использовали метод пробит-анализа В. Б. Прозоровского.

Для установления острой дермальной токсичности препарат наносили в нативном виде однократно на кожу выстриженного участка правого бока крысы размером 4x4 см в дозе 2000 мг/кг массы тела, распределяя равномерно.

Наблюдения за состоянием и поведением животных проводилось в течение 14 дней. Основное

внимание фокусировалось на состоянии кожи и шерсти, глаз, слизистых оболочек, дыхательной, вегетативной и центральной нервной системы, соматомоторной деятельности и поведении. Также уделялось внимание возможности появления тремора, конвульсий, слюноотделения, диареи, летаргии, сна и комы.

Результаты изучения острой пероральной и дермальной токсичности оценивали по гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов (Приложение 1 к СанПиН 1.2.2584-10) [4].

Местно-раздражающее действие на кожу определяли при однократном и многократном (в течение 14 дней) нанесении 0,5 мл препарата белым крысам (самцам) с массой тела 220 – 250 г и кроликам (самцам) с массой тела 3-3,5 кг.

При оценке раздражающего действия агрохимиката на кожу обращали внимание на возможные изменения кожи на месте аппликации: утолщение кожной складки, функционально-морфологические нарушения кожи (эритема, отек, трещины, изъязвления, некроз, сухость, шелушение и др.).

Исследование раздражающего действия агрохимиката на слизистые оболочки глаз выполняли на кроликах. Использовано 3 кролика.

Препарат вводили в нативном виде в количестве 0,1 мл в конъюнктивальный мешочек правого глаза каждого из трех животных при мягком оттягивании нижнего века от глазного яблока. Левый глаз не подвергался воздействию испытуемого вещества и использовался в качестве контрольного.

Ежедневно, в течение 14 дней, проводили наблюдения за состоянием роговицы и слизистой оболочки глаза. Влияние вещества на слизистую оболочку оценивали по появлению и степени выраженности гиперемии, усилению сосудистого рисунка глазного яблока, наличию слезотечения, увлажнения и выделения из глаза и по другим признакам повреждения глаза, таких как, отек, частичное выворачивание век, блефароспазм, помутнение роговицы.

Способность микроудобрения вызывать сенсibiliзацию организма оценивалась с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах по методу А.Д. Чернусова [5]. Для сенсibiliзации животным вводили однократно внутрикожно в основание хвоста 100 мкг исследуемого продукта, эмульгированного в 60 мкл смеси полного адъюванта Фрейнда и раствора Хенкса. Выявление сенсibiliзации проводили через 5 суток путем введения 100 мкг исследуемого препарата в пяточную область задней лапы мыши. Реакция оценивалась по величине отека у подопытных и контрольных животных. Использовано 20 мышей.

Изучение кумулятивных свойств микроудобрения проводилось по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича на 20 (10 опытных + 10 контрольных) половозрелых беспородных белых крысах-самцах с массой тела 210-230г. [6]. Опытным животным препарат вводили внутривенно 5 раз в неделю, в течение 2-х месяцев в дозе $1/10 LD_{50}$ (1000 мг/кг м.т.). Контрольным животным вводилась дистиллированная вода в эквивалентном объеме.

В течение опыта проводили наблюдение за внешним видом, общим состоянием и поведением, клинической картиной интоксикации; определяли массу тела, регистрировали изменения функционального состояния. Для оценки проявления кумулятивного действия регистрировали гибель животных и ряд физиологических, биохимических и гематологических показателей.

Состояние центральной нервной системы животных оценивали по способности к суммации подпороговых импульсов (СПП).

Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных на гематологическом анализаторе «Hema-screen 10» фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS» (Италия). Определяли концентрацию эритроцитов (RBC); лейкоцитов (WBC); гемоглобина (HGB); тромбоцитов (PLT); средний объем эритроцита (MCV); гематокрита (HCT); средний объем тромбоцитов (MPV), тромбокрит (PCT).

Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «EOS Bravo Forte» фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A.» (Италия) с использованием диагностических наборов реактивов производства «HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l. (Италия). Определяли следующие показатели: общий белок; ферменты: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ) и щелочную фосфатазу.

По окончании эксперимента проводили эвтаназию животных в CO_2 боксе АЕ 0904, вскрытие с макроскопическим исследованием внутренних органов и определением их абсолютной и относительной массы.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием t-критерия Стьюдента в программе ПК «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение. При изучении острой пероральной токсичности микроудобрения в течение всего эксперимента (14 дней) внешний вид, водопотребление, поедание корма, двигательная активность у опытных крыс не отличались от контрольных. Отсутствие клинической картины интоксикации и гибели лабораторных животных не позволили установить среднесмертельную дозу. Поэтому, установлено, что среднесмертельная

доза (LD_{50}) для крыс при пероральном введении составляет > 10000 мг/кг м.т.

В данном исследовании величина среднесмертельной дозы (LD_{50}) марок агрохимиката были сопоставимы с величинами LD_{50} для его компонентов.

Изучение острой дермальной токсичности показало отсутствие гибели животных и видимых признаков интоксикации. На основе полученных данных была установлена $LD_{50} > 2000$ мг/кг м.т.

Изучение местно-раздражающего действия показало, что при однократном и многократном нанесении на кожу крыс и кроликов препарата при экспозиции 4 часа с последующим смывом видимых признаков раздражения сразу же после нанесения и в последующие сроки наблюдения (в течение 14 суток) не обнаружено.

Оценка раздражающего действия на слизистую оболочку глаза показала, что комплексное удобрение обладает раздражающим действием. Так, через 4 часа после внесения препарата у всех животных наблюдалось слезотечение, отчетливая гиперемия конъюнктивы, выделения из глаза, у одного кролика отмечено усиление сосудистого рисунка глазного яблока. Через 1 сутки после внесения препарата у трех кроликов отмечена гиперемия, слезотечение, увлажнение, у одного кролика осталось усиление сосудистого рисунка. Через 2 суток только у двух кроликов наблюдалась слабая гиперемия. Через 3 суток у всех трех кроликов указанные симптомы раздражения полностью исчезли.

При изучении сенсibilизирующего эффекта были получены результаты свидетельствующие об отсутствии способности у исследуемого препарата вызывать ГЗТ у мышей.

В результате тестирования было отмечено, что через 5 суток после введения 100 мкг исследуемого препарата мышам и через 24 часа после введения разрешающей дозы, величина отека задних лапок в опытной группе составила $0,08 \pm 0,02$ мм, в контрольной группе – $0,07 \pm 0,02$ мм ($p > 0,05$).

Изучение кумулятивного действия образца микроудобрения проводилось в субхроническом эксперименте (в течение 2-х месяцев).

Клиническая картина интоксикации не проявлялась. За время проведения эксперимента гибели животных не зарегистрировано. Установлено, что препарат не обладает кумулятивными свойствами (по критерию «гибель животных») $K_{кум} > 5$.

Анализ динамики изменения массы тела крыс показал отсутствие статистически достоверных различий массы тела у опытных животных по сравнению с контрольными животными в течение всего эксперимента. Так, через 2 месяца после начала эксперимента масса тела у опытных крыс увеличилась с $230,70 \pm 2,57$ до $304,71 \pm 14,93$ г,

Таблица 1

Динамика СПП (вольт) у крыс при ежедневном пероральном введении микроудобрения в течение 2-х месяцев

Группы животных	Сроки эксперимента				
	Фон	2 недели	1 месяц	1,5 месяца	2 месяца
Контрольная	5,12	4,62	4,94	4,70	4,73
Опытная	4,95	4,74	4,62	4,61	4,63

Таблица 2

Динамика гематологических показателей у крыс при ежедневном пероральном введении микроудобрения в течение 2-х месяцев

Показатели	Контроль		Опыт	
	Через 1 месяц		Через 2 месяца	
RBC 106/мм ³	5,89± 0,20	6,40± 0,32	7,26± 0,31	7,96± 0,48
WBC 103/мм ³	9,58± 0,79	9,15± 0,69	12,14± 0,98	11,46± 1,05
HGB г/дл	11,63± 0,60	13,20± 0,54	13,36± 0,93	14,54± 0,25
PLT 103/мм ³	632,80± 50,27	671,60± 21,75	800,00± 22,20	809,57± 49,42
MCV мкм ³	37,10± 0,53	37,40± 0,43	36,57± 0,48	35,57± 0,43
HCT %	21,77± 0,75	24,29± 1,46	25,34± 0,78	28,46± 1,70
MPV мкм ³	4,10± 0,10	4,11± 0,10	4,14± 0,14	4,15± 0,14
PCT %	0,39± 0,03	0,41± 0,03	0,44± 0,04	0,37± 0,02

прирост массы тела составил 32%, у контрольных крыс масса тела увеличилась с 225,80±4,08 до 309,00±12,39 г, прирост массы тела составил 37%. У животных обеих групп происходило равномерное прибавление массы тела в течение всего периода наблюдения.

При исследовании влияния микроудобрения на центральную нервную систему крыс по динамике суммационно-порогового показателя (СПП) в обеих группах лабораторных животных не было выявлено негативного влияния. Как показано в таблице 1 величина СПП у опытных и контрольных крыс достоверно не различалась и составляла от 4,61 до 4,94 (вольт).

Результаты по определению гематологических показателей представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, колебания исследуемых показателей: концентрация эритроцитов; лейкоцитов; гемоглобина; тромбоцитов; средний объем эритроцита; гематокрита; средний объем тромбоцитов, тромбокрита незначительны. Анализ представленных данных не выявил ста-

тистически достоверного изменения показателей периферической крови у опытных животных по сравнению с контролем.

При оценке влияния агрохимикатов на функции и системы организма большое значение приобретают исследования изменений биохимических показателей, характеризующих обменные процессы в организме.

Анализ представленных данных не выявил статистически достоверных изменений в сыворотке крови опытной группы после 2-х месяцев воздействия препарата. Было выявлено незначительное снижение общего белка, активности АЛТ и АСТ у крыс, получавших микроудобрение (общий белок – опыт: 72,00±1,41 г/л; контроль: 66,19 ±1,56 г/л; АЛТ – опыт: 33,16±2,16 Е/л; контроль: 49,06 ±1,81 Е/л; АСТ – опыт: 120,71±6,16 Е/л; контроль: 132,29 ±6,45 Е/л). Данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

При макроскопическом анатомическом исследовании, а также при оценке коэффициентов масс внутренних органов экспериментальных

животных, получавших препарат, не выявлены признаки повреждающего действия на основные органы и системы организма. Анализ представленных данных не выявил статистически достоверных изменений относительной и абсолютной массы внутренних органов у животных опытной группы по сравнению с контролем.

Заключение. Изученный образец комплексного органоминерального микроудобрения в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов (Приложение 1 СанПиН 1.2.2584-10) по параметрам острой токсичности (пероральной и дермальной) относится к малоопасным соединениям – 4 класс опасности (перорально – $LD_{50} > 10000$ мг/кг м.т., дермально

> 2000 мг/кг м.т.), не обладает раздражающим действием на кожу (4 класс опасности), оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку глаза, класс опасности – 3А, не обладает сенсibiliзирующим и кумулятивным действием, что позволяет сделать вывод о возможности применения изучаемого комплексного микроудобрения в сельскохозяйственном производстве и в условиях личных подсобных хозяйств при соблюдении регламентов применения и требований безопасности. По гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов (приложение 1 к СанПиН 1.2.2584-10) агрохимикат относится к веществам умеренно опасным: класс опасности – 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вредные вещества в промышленности: Органические вещества: Новые данные с 1974 по 1984г.: Справочник / Под ред. Э.Н. Левиной, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1985.
2. Ветрова О.В., Истомин А.В. Актуальность вопросов гигиенической безопасности при производстве минеральных удобрений на региональном уровне / Материалы международного конгресса «Питание и здоровье». – М., – 2013. – С.20.
3. Вредные вещества в окружающей

- среде. Элементы 1-IV групп периодической системы и их неорганические соединения. Справ.-энц. изд. /Под ред. В.А. Филова и др. – СПб.: НПО «Профессионал», 2012.-464 с.
4. СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов» (приложение 1).
5. Лойт А.О. Профилактическая токсикология. Первичная токсикологическая

- оценка химических веществ. – СПб.: Теза, 1996. – 36 с.
6. Новиков С.М., Фурсова Т.Н. Метод количественной оценки кумулятивных свойств вредных веществ / Гигиена и санитария. – 1987. – №10. – С. 52 – 55.
7. МУ 1.2.1105-02 «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств». – М. 2002.
8. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство.-М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиоло-

- гии Роспотребнадзора, 2014.- 639 с.
9. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Березняк И.В. Комплексное воздействие химических веществ в условиях промышленного и сельскохозяйственного производства / Под ред. А.И. Потапова и др. – М.: Шико, 2012. – 176 с.
10. Тулакин А.В., Механтьева Л.Е. Гигиена окружающей и производственной среды предприятий минеральных удобрений / Под ред. А.И. Потапова. – М, 2007. – 220 с.

REFERENCES:

1. Harmful substances in industry: Organic substances: New data from 1974 to 1984: Handbook / ed. by E.N. Levina, I.D. Gadaskina. – L.: Chemistry, 1985 (in Russian).
2. Vetrova O.V., Istomin A.V. Relevance of issues of hygienic safety in the production of mineral fertilizers at the regional level / Materials of the international Congress "Nutrition and health". – Moscow. – 2013. – P. 20 (in Russian).
3. Harmful substances in the environment. Elements of groups 1-IV of the periodic

- table and their inorganic compounds. Ref.-Enc. ed. /ed. V.A. Filov et.al. – SPb.: NPO "Professional", 2012. -464 p (in Russian).
4. SanPiN 1.2.2584-10 "Hygienic requirements for the safety of testing, storage, transportation, sale, use, neutralization and disposal of pesticides and agrochemicals" (Annex 1) (in Russian).
5. Loyt A.O. Preventive toxicology. Primary toxicological assessment of chemical substances. – St. Petersburg: Teza, 1996. – 36 p. (in Russian).
6. Novikov S.M., Fursova T.N. Method of

- quantitative assessment of cumulative properties of harmful substances / Hygiene and sanitation. – 1987. – No. 10. – Pp. 52-55 (in Russian).
7. MU 1.2.1105-02 "Assessment of the toxicity and hazard of disinfectants". – M. 2002 (in Russian).
8. Assessment of the toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: Guidance. – Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2014. – 639 p. (in Russian).

9. Potapov A.I., Rakitskiy V.N., Berезnyak I.V. Complex impact of chemical substances in the conditions of industrial and agricultural production /ed. by A.I. Potapov et al. – Moscow: Shiko, 2012. – 176 p. (in Russian).
10. Tulakin A.V., Mekhant'eva L.E. Hygiene of the environment and production environment of mineral fertilizers enterprises / ed. by A. I. Potapov. – M, 2007. – 220 p. (in Russian).

A.V. Istomin, L.A. Rummyantseva, O.V. Vetrova, I.G. Mikhailov

TOXICOLOGICAL HAZARD ASSESSMENT OF A NEW COMPLEX ORGANOMINERAL MICROFERTILIZER

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

The article is devoted to the study of the nature of the toxic effects of a new complex organic mineral fertilizer on the organism of laboratory animals. The assessment of its toxicity and hazard has been performed with the definition of acute and subacute toxicity parameters, as well as irritant effect on skin and mucous membranes, sensitizing and cumulative effects.

Keywords: organic mineral fertilizer, acute oral toxicity, acute dermal toxicity; irritant effect on skin and eyes, cumulative sensitizing effect.

Quote: A.V. Istomin, L.A. Rummyantseva, O.V. Vetrova, I.G. Mikhailov. Toxicological hazard assessment of a new complex organomineral microfertilizer. Toxicological Review. 2020; 3-57-61.

Материал поступил в редакцию 24.10.2019 г.

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СОВЕЩАНИЯ, СЕМИНАРЫ

СЕССИЯ «ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ GxP В ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ ПЕСТИЦИДЫ» НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ GxP КАК ГАРАНТИЯ БЕЗОПАСНОСТИ»

В рамках «Научно-практической конференции «Преемственность и последовательность GxP как гарантия безопасности», посвященной 85 – летию Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», состоялась сессия «Преемственность и последовательность GxP в химической продукции, включая пестициды». В связи с карантинными мероприятиями по поводу пандемии коронавируса все сессии научно-практической конференции были предварительно записаны и размещены в интернете.

Модерировать сессию «Преемственность и последовательность GxP в химической продукции, включая пестициды» было поручено ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора.

Директором ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, д.м.н., заведующим кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Х.Х. Хамидулиной был сделан доклад на тему: «Современные подходы к оценке безопасности химических веществ». В докладе были отражены актуальные проблемы оценки опасности химических веществ; роль и значение взаимного признания данных. Внедрение системы взаимного признания результатов неклинических лабораторных исследований (Mutual Acceptance of Data, MAD), позволяющая осуществлять обмен результатами различных доклинических испытаний химических веществ, на основе стандартов надлежащих лабораторных практик, способствует упрощению процедуры международной торговли, снижает технические барьеры, обеспечивает согласованность стандартов на международном уровне с учетом задач охраны здоровья и окружающей среды, обеспечения качества и контроля. Кроме того, в презентации были отражены острые вопросы внедрения Технического регла-

мента ЕАЭС «О безопасности химической продукции», проектов Технических регламентов ЕАЭС «О безопасности синтетических моющих средств и товаров бытовой химии», «О безопасности лакокрасочной продукции».

Проблеме содержания свинца в декоративных красках посвящен доклад химика – эксперта ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, к.х.н. Е.В. Тарасовой «Регулирование свинца в лакокрасочной продукции». В проект Технического регламента ЕАЭС «О безопасности лакокрасочной продукции» разработчиком – Республикой Казахстан внесена рекомендованная ВОЗ величина содержания свинца в красках на уровне 0,009%. Однако указанная норма вызвала возражение со стороны малого и среднего бизнеса РФ. В презентации приведены убедительные данные о воздействии свинца, содержащегося в красках, на организм человека; пути снижения и его замены безопасными аналогами различными государствами.

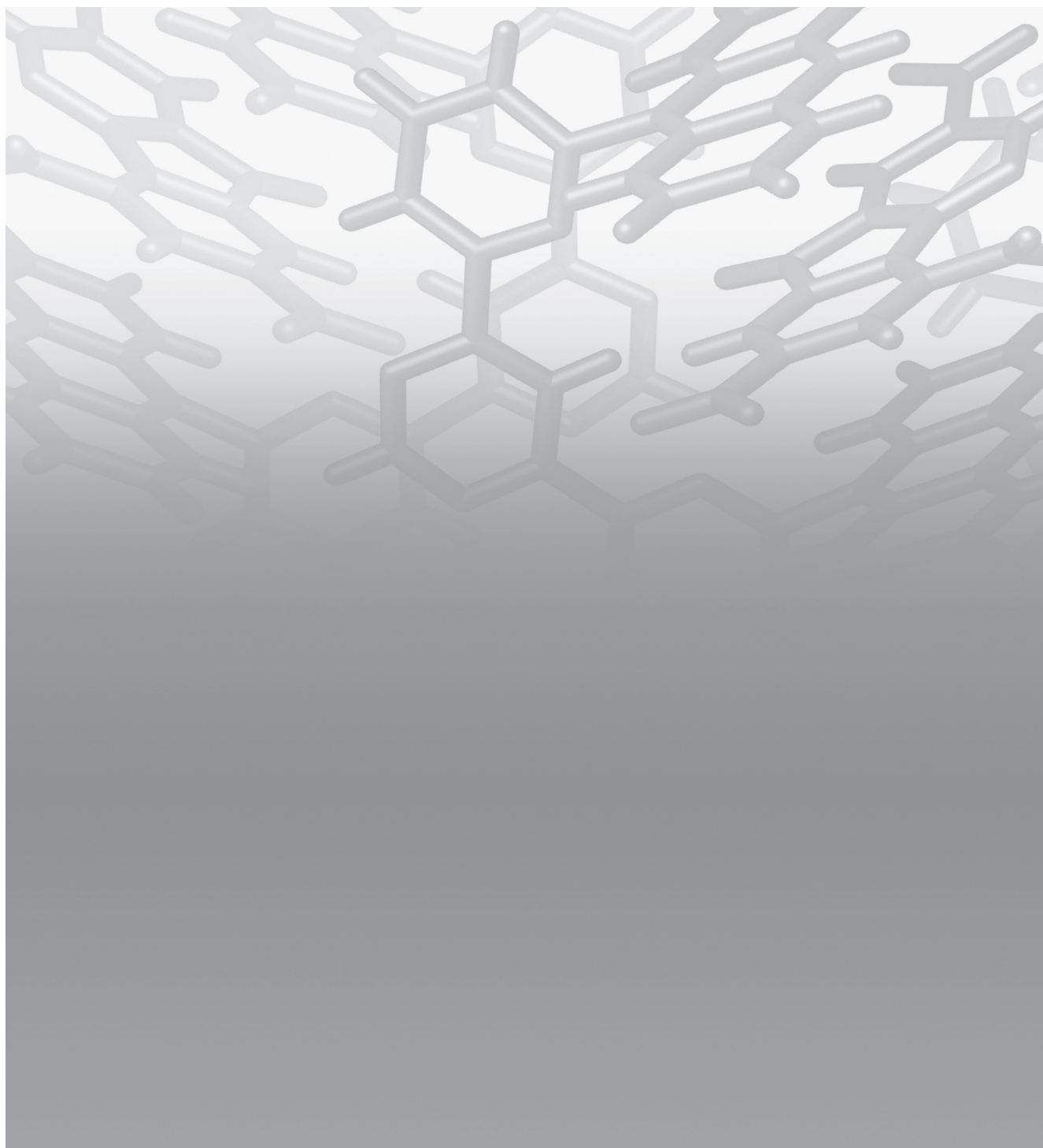
Доклад врача по санитарно-гигиеническим лабораторным методам исследования ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора А.С. Проскуриной «Регулирование содержания фосфатов в синтетических моющих средствах» посвящен проблеме эвтрофикации водоемов, обусловленной загрязнением синтетическими моющими средствами (СМС) с большим содержанием фосфора, которая приводит к росту популяции цианобактерий и, как следствие, загрязнению водоемов цианотоксинами. В презентации показаны пути минимизации загрязнения водоемов фосфатами мировым сообществом, активная замена фосфорсодержащих соединений в составе синтетических моющих средств на бесфосфатные. В докладе отражены предложения Роспотребнадзора в части ужесточения требований в рамках проекта ТР ЕАЭС «О безопасности синтетических моющих средств и товаров бытовой химии» к содержанию фосфорнокислых солей в моющих

средствах и установления их на уровне 0,5%. Предлагаемая величина была поддержана производителями и регуляторами в четырех государствах ЕАЭС, исключением является Республика Казахстан.

Врач по санитарно-гигиеническим лабораторным методам исследования ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора Д.Н. Рабикова в своем докладе «Зеленые пестициды» рассматривает следующие вопросы: виды «зеленых» пестицидов; их преиму-

щества по сравнению с традиционными пестицидами; проблемы безопасности и регулирования.

С материалами Научно-практической конференции «Преемственность и последовательность ГхР как гарантия безопасности», в том числе Сессии «Преемственность и последовательность ГхР в химической продукции, включая пестициды» можно ознакомиться на сайте http://www.toxicology.ru/news/sample.php?id_news=379



ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

РАКИТСКИЙ ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

15 мая 2020 г. исполнилось 70 лет со дня рождения научного руководителя НИИ гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Валерия Николаевича Ракитского.

После окончания с отличием в 1973 г. Киевского медицинского института им. А.А. Богомольца В.Н. Ракитский работал во Всесоюзном НИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс Минздрава СССР. В 1993 г. по приглашению Минздрава РФ переведен в Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана на должность руководителя лаборатории и отдела.

В 1978 г. защитил кандидатскую, в 1989 г. докторскую диссертации. В 1995 г. В.Н. Ракитскому было присвоено ученое звание профессора по специальности «Гигиена», в 1997 г. он избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «Санитарная токсикология», а в 2004 г. – академиком РАМН по специальности «Гигиена». В 2002 г. В.Н. Ракитскому присвоено почетное звание - Заслуженный деятель науки РФ.

С 2000 г. Валерий Николаевич являлся директором НИИ гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности в составе ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. С 2013 по февраль 2020 г. исполнял обязанности директора ФНЦГ им.Ф.Ф. Эрисмана, в настоящее время является заместителем директора по научной работе.

В.Н. Ракитский внес большой вклад в теорию гигиенического нормирования ксенобиотиков. Он принимал непосредственное участие в разработке изменений и дополнений в Федеральные законы №109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами» и №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Под его руководством и при непосредственном участии подготовлено и внедрено более 40 нормативных и научно-методических документов. Возглавляет работу ФНЦГ им.Ф.Ф. Эрисмана по реализации Национальной программы по внедрению принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП).

В.Н. Ракитским опубликовано более 500 научных трудов, в том числе –13 книг, 4 учебника (2 за



рубежом), 10 изобретений и патентов, более 70 методических и нормативных документов, более 10 монографий.

Под научным руководством и при консультировании В.Н. Ракитского защищено 12 докторских и 31 кандидатская диссертация.

В.Н. Ракитский является заместителем академика-секретаря секции РАН, членом бюро Отделения профилактической медицины и Отделения защиты растений РАН, председателем правления Всероссийской общественной организации токсикологов,

членом правления Общества гигиенистов и санитарных врачей, председателем Проблемной комиссии РАН по профилактической токсикологии, заместителем председателя Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, председателем Диссертационного совета ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», членом рабочей группы «Санитарные меры» при Евразийской экономической комиссии, заместителем председателя Комиссии по проблемам гигиены и токсикологии пестицидов и агрохимикатов Роспотребнадзора, членом Межведомственного научного Совета РАН и Всероссийской службы медицины катастроф, членом Межведомственной комиссии по вопросам безопасного обращения с пестицидами и агрохимикатами при Минхозе, заместителем главного редактора журнала «Здравоохранение Российской Федерации», членом редколлегий журналов «Токсикологический вестник», «Гигиена и санитария», «Анализ риска здоровью» и «Защита растений».

В.Н. Ракитский награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1984), почетными грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения Российской Федерации (1997, 2000), орденом Дружбы (2010), Дипломом премии РАМН им.Ф.Ф.Эрисмана по гигиене (2013), серебряной медалью академика Шицковой «За вклад в развитие гигиенической науки» (2018).

Редакционная коллегия журнала «Токсикологический вестник» сердечно поздравляет В.Н. Ракитского с юбилеем. Желает здоровья, счастья, творческих успехов!