



фоцитов приводить к увеличению синтеза В-клетками IgE и формированию респираторных аллергических реакций.

Таким образом, подострое действие ФОИ (ежедневно, в течение 6 сут в дозе 1/7 DL₅₀) в большей степени снижает иммунные реакции, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-лимфоцитов. Это подтверждается более выраженным уменьшением под влиянием ФОИ концентрации в периферической крови ИФН-γ по сравнению с ИЛ-4).

Библиографический список

1. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Мальцева Г.М., Молотов А.О. Иммуотропные свойства холинергических веществ / Под ред. П.Ф. Забродского. Саратов, 2005. С.15–16.
2. Лузников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб и доп. М., 2000. 434 с.
3. Забродский П.Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз // Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М., 2002. С.352–384.
4. Петров А.П., Софронов Г.А., Нечипоренко С.П., Солин И.Н. Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ // Рос. хим. журн. (Рос. хим. о-ва им Д.И. Менделеева). 2004. Т.XLVIII, №2.
5. Amitai G., Adani R., Fishbein E. et al. Bifunctional compounds eliciting anti-inflammatory and anti-cholinesterase activity as potential treatment of nerve and blister chemical agents poisoning // J. Appl. Toxicol. 2006. V.26, №1. P.81–87.
6. Lenz D.E., Maxwell D.M., Korlovich I. et al. Protection against soman or VX poisoning by human butyrylcholinesterase in guinea pigs and cynomolgus monkeys // Chem. Biol. Interact. 2005. V.157–158.
7. Shin T.M., Kan R.K., McDonough J.H. In vivo cholinesterase inhibitory specificity of organophosphorus nerve agents // Chem. Biol. Interact. 2005. Vol.157–158.
8. Sharp D. Long-term effects of sarin // Lancet. 2006. V.14, №367(9505).
9. Ройт А., Бростофф Дж., Меил Д. Иммунология / Пер. с англ. М., 2000. 582 с.
10. Smialowicz R.J., Luebke R.W., Riddle M.M. Assessment of the immunotoxic potential of the fungicide dinocap in mice // Toxicology. 1992. V.75, №5. P.235–247.
11. Georgiev V.St., Albright J.E. Cytokines // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993. V.685. P.284–602.
12. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2002. 536 с.
13. Сухих Г.Т., Касабулатов Н.М., Ванько Л.В. и др. Соотношение Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови и уровни провоспалительных цитокинов в ложах родильниц с эндометритом // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005. Т.140, №12.
14. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Иммунологическая цитохимия. М., 1983. 319 с.

УДК 591.1:661.521

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОИЗВОДНЫХ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ПРОДУКТОВ ИХ ТРАНСФОРМАЦИИ

Е.И. Тихомирова, И.В. Поддубная*, И.Н. Луцевич**, В.Н. Чикарев

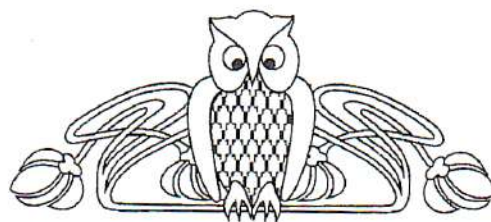
Саратовский государственный университет,
кафедра микробиологии и физиологии растений,

* Саратовский аграрный университет им. Н.И. Вавилова,

** Саратовский государственный медицинский университет

E-mail: tichomirova_ei@mail.ru

В работе представлены данные исследования токсичности производных бисчетвертичных аммониевых солей (БАС) и продуктов их трансформации, образующихся в процессе реагентной обработки воды. Оценивали степень и характер токсического действия этих веществ на организм лабораторных животных в острых и подострых экспериментах. Установлена взаимосвязь между трансформацией БАС в водной среде и биологической активностью образующихся продуктов. Показано влияние продуктов трансформации БАС на динамику массы тела, активность ферментных систем, белковый обмен, содержание витамина С в организме, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы. Доказано, что обеззараживание воды с примесью БАС окислителями приводит к образованию токсичных продуктов трансформации, представляющих потенциальную опасность для здоровья населения.



Toxicological Estimation of Derivative Bis-Guaternary Ammonium Salt Derivatives and Their Transformation Products

E.I. Tikhomirova, I.V. Poddubnaya, I.N. Lutsevich, V.N. Chikarev

The data on toxicity investigation of bis-guaternary ammonium salt (BAS) derivatives and their transformed products formed in the process of reagent treatment of water have been represented in the given research. The extent and character of toxic effects of these substances on an organism of laboratory animals have been estimated in sharp and subacute experiments. There appeared to be an interrelation of BAS transformation in water and biological activity of the products formed. The influence of BAS transformation products on the dynamics of the weight of a body, the activity of fermental systems, the albuminous exchange, the content of vitamin C in an



organism, cardiovascular and central nervous systems is shown. Disinfecting water with BAS impurity by oxidizers is proved the lead to the formation of transformed toxic products which are very dangerous for the potential health of the population.

Актуальными на настоящий момент являются скрининговые экологические исследования ряда органических веществ, принадлежащих к приоритетным классам контаминации окружающей среды. Согласно оценке ВОЗ (2003), наиболее опасными ксенобиотиками окружающей среды являются тяжелые металлы, фосфор- и хлорорганические соединения, детергенты. Особого внимания заслуживают в этом плане поверхностно-активные вещества (ПАВ), производство и применение которых обусловило их интенсивное поступление в источники хозяйственно-питьевого водоснабжения. При современной тенденции к увеличению производства, применения ПАВ, а также при существующих методах очистки от этих соединений контаминация детергентами окружающей среды, и в первую очередь водоемов, с каждым годом нарастает [1–3].

Среди ПАВ отдельно выделяют группу соединений – бисчетвертичных аммониевых солей (БАС), широко используемых для профилактической и вынужденной дезинфекции в медицине и ветеринарии, а также их лекарственные формы. Получение и применение БАС сопровождается поступлением их в сточные воды в значительном количестве (3 т/т.п.). Попадая в водоемы, БАС могут оказывать неблагоприятное действие на их состояние, санитарный режим, органолептические и токсические свойства воды [4, 5].

Исследованиями ряда авторов [2, 6–8, 12] доказано, что реагентная обработка воды (хлорирование, озонирование и т.д.) является основным трансформирующим фактором содержащихся в ней веществ, вызывающим образование продуктов с неблагоприятными органолептическими и токсическими свойствами, представляющих реальную угрозу для здоровья населения. Такие исследования были проведены и в отношении БАС на примере этония и этония-79. Структура изучаемых соединений, а также характер спектрофотограмм продуктов трансформации [13] позволили предположить, что в процессе их хлорирования могут образоваться опасные для здоровья человека и животных вещества.

Целью данной работы явилась токсикологическая оценка производных бисчетвертичных аммониевых солей и продуктов их трансформации, образующихся в процессе реагентной обработки воды. Изучались катионные ПАВ производные бисчетвертичных аммониевых солей – хлорид дидецилдиметиламмония (ХДДА в составе препарата «глютекс») и препарат АТМ, представляющий собой смесь солей четырехзамещенного аммония в ацетатной и галогенной формах в равных соотношениях. Данные соединения широко используются в виде растворов для чистки и дезинфекции помещений, транспортных средств, оборудования, инструментов и т.д.; для обмыва, обрызгивания и опрыскивания; для обеззараживания инкубационных яиц. Оценка токсичности изучаемых БАС и продуктов их трансформации проводилась в острых и подострых экспериментах в сравнительном плане, путем учета степени и характера токсического действия на организм исходных веществ и образующихся продуктов [5, 9]. Моделирование продуктов трансформации осуществлялось с учетом пропорций соотношения исходных продуктов и трансформирующих агентов, которые реально встречаются на водоочистных сооружениях [14, 15].

В опытах использовались три вида лабораторных животных с учетом их видовой чувствительности: белые мыши, крысы и кролики. Исследуемые вещества вводились перорально с помощью металлического зонда в 1%-ном растворе крахмала в объеме 0,5 мл (для мышей), 3 мл (для крыс) и 20 мл (для кроликов). Наблюдение за животными велось в течение 2 недель.

Для выявления выраженного токсического эффекта животные получали БАС и продукты их трансформации в изотоксических дозах – 1/10 ЛД₅₀. Оценка состояния здоровья животных производилась с использованием комплекса тестов, интегрально отражающих функциональное состояние организма: поведение, общее состояние животных, динамика массы тела, содержание витамина С во внутренних органах, суммационно-пороговый показатель (СПП), коэффициенты массы внутренних органов [16, 18].



Полученные результаты обработаны статистически по общепринятым методикам [1].

На первом этапе исследований была проведена оценка исследуемых катионных ПАВ и продуктов их трансформации в остром эксперименте. В клинике острого отравления на уровне смертельных доз отмечено резкое возбуждение животных, потирание лапками носа, реакция слизистой в виде чихания (I стадия). По времени эта стадия длилась 10–15 минут. Развитие II стадии характеризовалось угнетением, животные сбивались в кучу, слабо реагировали на внешние раздражители. При введении смертельных доз эта стадия была довольно кратковременна (10–15 минут). Стадия разрешения характеризовалась появлением бокового положения, судорожным подергиванием задних конечностей, и гибель наступала в позе «лягушки» в течение одних суток; отдельные животные погибали на вторые сутки.

Установлено, что в процессе озонирования воды с примесью БАС образуются продукты, не отличающиеся токсичностью от исходных. Для ХДДА токсичность в остром опыте на белых крысах составила $458 \pm 34,6$ мг/кг, а для АТМ – $840 \pm 65,6$ мг/кг, что позволило отнести их по этому показателю ко второму классу токсичности.

Влияние химической структуры гомологов БАС проявилось в их неравнозначной токсичности и изменении уровня токсичности продуктов, образовавшихся в процессе хлорирования (гипохлорит натрия) воды. Продукты трансформации БАС были более токсичны по сравнению с первичными веществами: $714 \pm 47,2$ мг/кг – для ХДДА и $1421 \pm 49,3$ мг/кг – для АТМ.

О характере токсического действия БАС и продуктов их трансформации на физиологическое состояние животных судили по следующим показателям: количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, протромбиновому времени и времени свертывания крови, активности ферментов холинэстеразы и каталазы, белково-образующей функции печени, состоянию сердечно-сосудистой системы, содержанию хлоридов в моче.

Отмечено, что количество эритроцитов в крови животных на протяжении опыта изменялось незначительно, содержание гемоглобина достоверно не отличалось от контроля. В то же время установлено, что БАС и продукты их трансформации способны угнетать активность ферментных систем. Так, статистически значимое снижение активности холинэстеразы наблюдалось у всех животных в течение всего эксперимента. Изменение активности каталазы свидетельствовало об угнетении окислительных процессов в организме подопытных животных.

Установлено влияние продуктов трансформации изучаемых БАС на белковообразующую функцию печени. Отмечено существенное изменение соотношения белковых фракций сыворотки крови животных: уменьшался процентный состав альбуминов и увеличивался состав α - и γ -глобулинов.

Изучение кардиотоксического действия БАС и продуктов трансформации проводилось методом кардиографии (анализ ЭКГ, полученных на аппарате "Элкар" с помощью игольчатых электродов во втором стандартном отведении) на белых крысах через 14 дней эксперимента. Показаны изменения на ЭКГ довольно однотипного характера: удлинение интервалов PQ и QT, уменьшение высоты зубца R, что свидетельствовало о нарушении проводящей системы сердца, обменных процессов, а также наличии дистрофических изменений в миокарде. Существенной разницы влияния исходных веществ и продуктов трансформации на функцию сердечно-сосудистой системы не отмечалось.

По окончании эксперимента животных умерщвляли методом транслокации шейных позвонков и определяли содержание витамина С во внутренних органах и коэффициенты массы внутренних органов. Отмечено значительное уменьшение уровня витамина С под влиянием изучаемых веществ, особенно выраженное в надпочечниках. У животных, получавших воду с БАС после обработки хлорной известью, наблюдались изменения относительной массы внутренних органов: увеличивался коэффициент массы печени животных, сердечной мышцы, почек и надпо-



чечников. У животных, получавших воду с БАС после обработки газообразным хлором или гипохлоритом натрия, увеличивался также коэффициент массы мозга.

Таким образом, установлена взаимосвязь между трансформацией БАС в водной среде и биологической активностью образующихся продуктов. Доказано, что обеззараживание воды окислителями, способствующее снижению концентраций исходных веществ, одновременно является негативным процессом, приводящим к образованию токсичных продуктов трансформации, ухудшающих органолептические свойства воды, и представляющих потенциальную опасность для здоровья населения. Продукты трансформации, образующиеся в процессе хлорирования воды, загрязненной БАС, оказывают влияние на динамику массы тела, активность ферментных систем, белковый обмен, содержание витамина С в организме, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы.

Библиографический список

1. Ашмарин И.П., Васильев Н.Н., Амбросов В.А. Быстрые методы статистической обработки и планирования экспериментов. Л., 1975. 77 с.
2. Елисеев Ю.Ю. Гигиеническая характеристика продуктов трансформации фосфорорганических ядохимикатов, образующихся в процессе обработки воды окислителями // Гиг. и сан. 1981. №5. С.79–80.
3. Жолдакова З.И., Бердина Р.Б., Кустова Е.В. Сравнительная гигиеническая оценка неионогенных поверхностно-активных веществ с учетом стабильности и трансформации // Гиг. и сан. 1998. №3. С.7–10.
4. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., Полякова Е.Е. и др. Экспериментальная оценка и прогноз образования хлорорганических соединений при хлорировании воды, содержащей промышленные загрязнения // Гиг. и сан. 2000. №3. С.26–29.
5. Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О. и др. Экспериментальные методы определения токсичности и опасности химических веществ. Л., 1978. 184 с.
6. Ильин И.Е. Изучение токсичности продуктов трансформации ПАВ, образующихся в процессе хлорирования воды // Гиг. и сан. 1980. №2. С.11–14.
7. Королев А.А., Богданов М.В., Витвицкая Б.Р. Гигиеническая оценка продуктов деструкции ПАВ при озонировании воды // Гиг. и сан. 1975. №1. С.16–19.
8. Королев А.А., Красовский Г.Н. Методы гигиенической оценки продуктов трансформации химических веществ в водной среде // Вопросы охраны окружающей среды. Пермь, 1979. С.48–50.
9. Красовский Г.Н. Методические указания к проведению и оценке результатов острого опыта и их обоснование // Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М., 1965. Вып.7. С.247–268.
10. Луцевич И.Н., Жуков В.В., Бирюкова В.П. Гигиенические вопросы нормирования бисчетвертичных аммонийных соединений в связи с охраной водных ресурсов // Проблемы санитарной охраны водоемов: Сб. науч. тр. Пермь, 1988. С.134–135.
11. Луцевич И.Н., Елисеев Ю.Ю., Жуков В.В., Кочкин В.П. Экспериментальное санитарно-гигиеническое изучение влияния новых химических веществ на экологическую безопасность водоисточников // Эпидемиология инфекционных заболеваний, окружающая среда и здоровье: Сб. науч. тр. Саратов, 2001. С.43–46.
12. Луцевич И.Н. Гигиеническая оценка трансформации сложных органических веществ, образующихся в результате обеззараживания питьевой воды хлором // Казанский медицинский журнал. 2003. №2. С.142–145.
13. Луцевич И.Н. Гигиеническая оценка органических веществ и продуктов их трансформации, образующихся в процессе водоподготовки: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 380 с.
14. Методические рекомендации по гигиенической оценке стабильности и трансформации химических веществ в водной среде. М., 1980. 23 с.
15. Методические указания к экспериментальному изучению процессов трансформации химических веществ при их гигиеническом регламентировании в воде. М., 1985. 24 с.
16. Методическое руководство по биотестированию воды. М., 1991. 48 с.
17. Мудрый И.В. Охрана источников водоснабжения от синтетических поверхностно-активных веществ (обзор) // Гиг. и сан. 1996. №4. С.6–8.
18. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Кост. М., 1975. 383 с.
19. Штаников Е.В., Подземельников Е.В., Степанова Н.Ю. Гигиеническое изучение трансформации ядохимикатов в процессе хлорирования воды // Гиг. и сан. 1978. №7. С.18–21.
20. Штаников Е.В., Степанова И.Ю., Ильин И.Е., Елисеев Ю.Ю. Отдаленные эффекты влияния продуктов трансформации пестицидов и поверхностно-активных веществ // Гиг. и сан. 1980. №6. С.14–16.