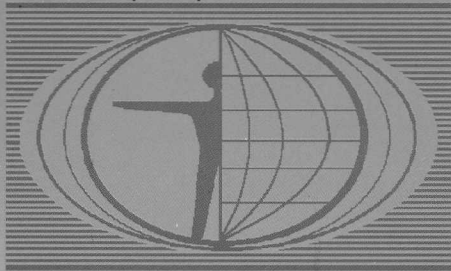


Российский регистр потенциально опасных



химических и биологических веществ

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

**5**

**сентябрь – октябрь**

**2008**

ISSN 0869-7922



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Лисовик Ж.А., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Лужников Е.А. Методы химико-токсикологического анализа в диагностике сочетанных отравлений психотропными препаратами .....	2
Алехнович А.В., Кожевников В.А., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Нарушения нейроэндокринной регуляции в токсикогенной стадии острых отравлений психотропными препаратами .....	6
Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Капанадзе Г.В., Акамин В.Д., Галяметдинова И.В., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта некоторых алкиламмониевых производных ксантина .....	12
Соседова Л.М., Капустина Е.А. Влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в отдаленный постконтактный период .....	17
Привалова Л.И., Кашельсон Б.А., Сутункова М.П., Валамина И.Е., Береснева О.Ю., Дегтярёва Т.Д., Ерёмченко О.С. Ослабление цитотоксического, фиброгенного и мутагенного эффектов хризотил-асбеста в эксперименте на фоне влияния комплекса биопротекторов .....	21
Бушма К.М., Бушма М.И. Роль систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек в предрасположенности кроликов к гидронефрозом к нефротоксичности аминогликозидов на примере гентамицина .....	27
Жуков В.Е., Скалич И.П. Влияние однократного действия Т-2-токсина на всасывание аминокислот в тонком кишечнике белых беспородных крыс .....	32
Еропкина М.Ю., Еропкина Е.М. Модель биотрансформации ксенобиотиков <i>in vitro</i> : действие фракции печени S9 на токсичность ряда противовирусных препаратов .....	35
Дурнев А.Д., Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е. Оценка иммунотоксического действия препарата «Диабета» .....	39
Нае спрашивают .....	42
Некролог Шульга Виктор Яковлевич (1938–2008) .....	43
Рецензии .....	43
Съезды, конференции, совещания .....	45
<b>БЮЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</b> Новые гигиенические нормативы .....	48
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам .....	50
Перечень химических и биологических веществ, для которых в сентябре-октябре 2008 г. закончился срок действия государственной регистрации .....	51
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 82) .....	51

Lisovik Zh.A., Belova M.V., Ilyashenko K.K., Petrov S.I., Luzhnikov Ye.A. Methods of chemo-toxicological analysis in diagnosis of joint poisonings by psychotropics .....	2
Alekhovich A.V., Kozhevnikov V.A., Ilyashenko K.K., Yelkov A.N. Disturbances in neuroendocrinal regulation at the toxicogenic stage of acute poisonings by psychotropics .....	6
Zobov V.V., Lantsova A.V., Zobov A.V., Kapanadze G.V., Akamins V.D., Galyametdinova I.V., Gorbunov S.M., Reznik V.S. Toxicity and therapeutic range of some alkylammonium derivatives of xanthine .....	12
Sosedova L.M., Kapustina Ye.A. Inhalation impact posed by vinyl chloride on the behavior of white rats in a distant post-contact period .....	17
Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sutunkova M.P., Valamina I.Ye., Beresneva O.Yu., Degtyaryova T.D., Yeryomenko O.S. Slackening of cytotoxic, fibrogenic and mutagenic impacts produced by chrysotile asbestos in experiments on the background of effects of a complex of bioprotectors .....	21
Bushma K.M., Bushma M.I. Role of lipid peroxidation systems and ant-oxidative protection of kidneys in predisposition of rabbits with hydronephrosis to nephrotoxicity posed by amino glycosides on the example of gentamicin .....	27
Zhukov V.Ye., Skalich I.P. Effect of a single exposure to T-2 toxin on absorption of amino acids in the small intestine of white rats .....	32
Yeropkin M.Yu., Yeropkina E.M. Model of biotransformation of xenobiotics <i>in vitro</i> : effect of liver fraction S9 on toxicity of some antiviral preparations .....	35
Durnev A.D., Kovalenko L.P., Shipayeva Ye.V., Spasov A.A., Samokhina M.P., Bulanov A.Ye. Evaluation of immunotoxic action of the preparation «Diabeta» .....	39
We are queried .....	42
Obituary Shulga Victor Yakovlevich (1938–2008) .....	43
Reviews .....	43
Congresses, conferences, meetings .....	45
<b>BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES</b> New hygienic standards .....	48
New publications on toxicology and related disciplines .....	50
List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in September-October 2008 .....	51
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 82) .....	51

ки у мужчин при ожоговой болезни: автореф. дис. канд. мед. наук. — Л.: ВМедА, 1979. — 29 с.

11. Сапронов Н.С. Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы. — СПб.: Специальная литература, 1998. — 336 с.

12. Селье Г. На уровне целого организма: пер. с англ. — М.: Наука, 1972. — 121 с.

13. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-

факторов. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 239 с.

14. Munck A., Naray-Fejes-Toth A. // *Ann. NY acad. sci.*, 1994. — V. 746. — P. 115-133.

15. Raff H. // *Amer. J. Physiol.*, 1983. — V. 244. — P. E453-E458.

Материал поступил в редакцию 07.03.08.

A.V.Alekhnovich<sup>1</sup>, V.A.Kozhevnikov<sup>1</sup>, K.K.Pyashenko<sup>2</sup>, A.N.Yelkov<sup>2</sup>

## DISTURBANCES IN NEUROENDOCRINAL REGULATION AT THE TOXICOGENIC STAGE OF ACUTE POISONINGS BY PSYCHOTROPICS

<sup>1</sup>Russian Academy of Advanced Medical Studies

<sup>2</sup>N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Aid, Moscow

A study was performed on the response of the hypophysial and suprarenal system as well as hormones of thyroid gland and pancreas and their role in the systemic response of the organism at poisoning by psychotropic preparations in 155 patients with different severity of chemical trauma. It was found out that the amount of adrenocorticotrophic hormones (ACTH) and cortizol increases in the blood serum with the growing severity of a chemical trauma, mainly in the evening time. A daily secretion rhythm of hormones hypophysial and suprarenal axis is broken. it attains its maximum manifestation in the most severe cases. With increasing severity of poisoning by psychotropics, indicators of neuroendocrinal regulation gradually acquire its leading significance in the formation of functional systems. A critical non-compliance of the organism demands with their mechanisms of the neuroendocrinal regulation at the toxicogenic stage of an chemical illness is confirmed by engagement of endocrine hormones and insulin into the second and third factors of regulation in patients with unfavorable outcome.

УДК 615.272.099

В.В.Зобов, А.В.Ланцова, А.В.Зобов, Г.В.Капанадзе,  
В.Д.Акамсин, И.В.Гаяметдинова, С.М.Горбунов, В.С.Резник

## ТОКСИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ШИРОТА НЕКОТОРЫХ АЛКИЛАММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова  
Казанского научного центра РАН

Ряд представителей N-[ω-(бензилдиэтиламмонио)алкильных] производных ксантина, содержащих 1–3 четвертичноаммониевые группы, с антихолинэстеразным типом действия «высокотоксичны» или «умереннотоксичны» относительно мышей и «практически нетоксичны» относительно дафний. В тестах «бег на третбане» и «вращающийся стержень» (мышь, в/б) вещества, у которых ксантиновый и аммонийные фрагменты разделяет пента- или гекса- метиленовая цепь, более фармакологически и экологически безопасны, чем прозерин и BW284c51.

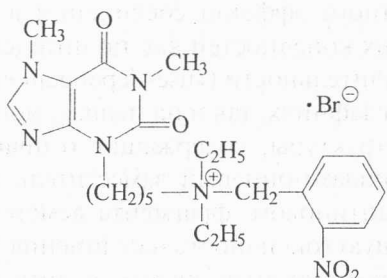
**Ключевые слова:** ингибиторы ацетилхолинэстеразы, токсичность, терапевтическая широта.

**Введение.** Пуриновый цикл, так же как и пиримидиновый, является основным N-гетероароматическим основанием природных нуклеотидов и нуклеозидов, играющих существенную роль в функционировании биосистем [1]. Поэтому теоретически его также можно вводить в молекулы в качестве фрагмента для дополнительного усиления связывания с ацетилхолин-

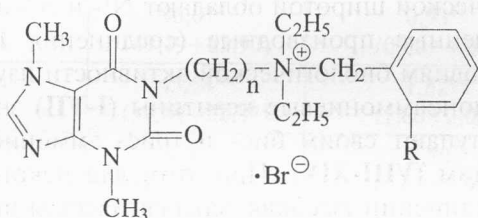
эстеразой (АХЭ; или с иной биомишенью) и получения соединений, способных избирательно влиять на функции локомоторных мышц без угнетающего действия на дыхание. В продолжение исследований [2–4], направленных на выявление среди алкиламмониевых ингибиторов холинэстераз веществ с высокими показателями как «фармакологической» («терапевтическая



широта» =  $DL_{50}/DE_{50}$ ), так и «экологической» ( $CL_{50}$ , дафнии) безопасности нами был синтезирован и изучен ряд N-[ω-(бензилдиэтиламмонио)алкильных] производных ксантина (соединения I-XIX), содержащие 1–3 четвертично-аммониевые группы.

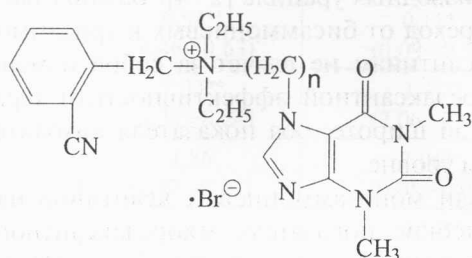


соединение I



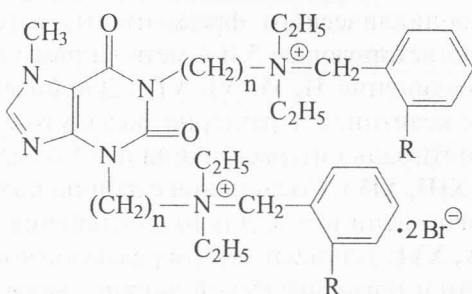
соединения II-IV

n = 5 (II, III), 6 (IV)

R = NO<sub>2</sub> (II, IV), CN (III)

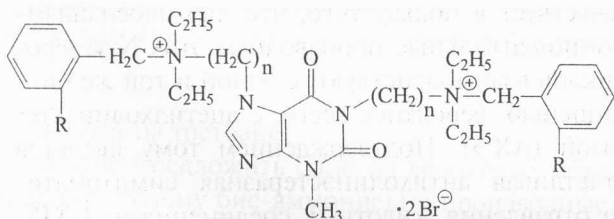
соединения V-VII

n = 4 (V), 5 (VI), 6 (VII)



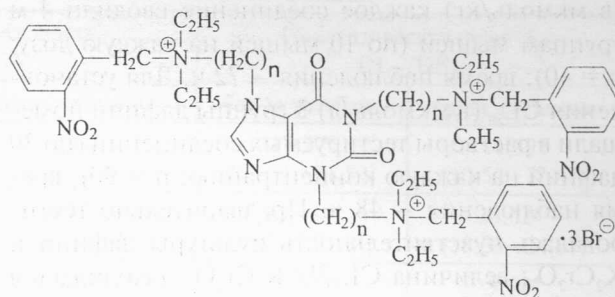
соединения VIII-XI

n = 4 (VIII), 5 (IX, X, XI)

R = NO<sub>2</sub> (VIII, IX, XI), CN (X)

соединения XII-XVI

n = 4 (XII), 5 (XIII, XIV), 6 (XV), 10 (XVI)

R = CN (XII, XIII, XV, XVI), NO<sub>2</sub> (XIV)

соединения XVII-XIX

n = 4 (XVII), 5 (XVIII), 6 (XIX)

*Химические названия изученных соединений:*

- 1,7-диметил-3-[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантинбромид (I);
- 3,7-диметил-1-[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантинбромид (II);
- 3,7-диметил-1-[5-(диэтил-2-цианбензиламмонио)пентил]ксантинбромид (III);
- 3,7-диметил-1-[6-(диэтил-2-нитробензиламмонио)гексил]ксантинбромид (IV);
- 1,3-диметил-7-[4-(диэтил-2-цианбензиламмонио)бутил]ксантинбромид (V);
- 1,3-диметил-7-[5-(диэтил-2-цианбензиламмонио)пентил]ксантинбромид (VI);
- 1,3-диметил-7-[6-(диэтил-2-цианбензиламмонио)гексил]ксантинбромид (VII);
- 7-метил-1,3-бис[4-(диэтил-2-нитробензиламмонио)бутил]ксантиндибромид (VIII);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантиндибромид (IX);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-цианбензиламмонио)пентил]ксантиндибромид (X);
- 7-метил-1,3-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантиндибромид (XI);
- 3-метил-1,7-бис[4-(диэтил-2-цианбензиламмонио)бутил]ксантиндибромид (XII);
- 3-метил-1,7-бис[5-(диэтил-2-цианбензиламмонио)пентил]ксантиндибромид (XIII);
- 3-метил-1,7-бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантиндибромид (XIV);
- 3-метил-1,7-бис[6-(диэтил-2-цианбензиламмонио)гексил]ксантиндибромид (XV);
- 3-метил-1,7-бис[10-(диэтил-2-цианбензиламмонио)децил]ксантиндибромид (XVI);
- 1,3,7-три[4-(диэтил-2-нитробензиламмонио)бутил]ксантинтрибромид (XVII);
- 1,3,7-три[5-(диэтил-2-нитробензиламмонио)пентил]ксантинтрибромид (XVIII);
- 1,3,7-три[6-(диэтил-2-нитробензиламмонио)гексил]ксантинтрибромид (XIX).

**Материалы и методы исследования.** Острую токсичность соединений при их внутрибрюшинном (в/б) введении определяли на нелинейных белых мышах обоего пола массой  $19 \pm 2$  г, а также

на лабораторной культуре дафний *Daphnia magna* Straus в возрасте  $18 \pm 6$  ч. Для установления  $DL_{50}$  (в мкмоль/кг) каждое соединение вводили 4-м группам мышей (по 10 мышей на каждую дозу;  $n = 40$ ); время наблюдения — 72 ч. Для установления  $CL_{50}$  (в мкмоль/л) 3 группы дафний помещали в растворы тестируемых соединений (по 30 дафний на каждую концентрацию;  $n = 90$ ); время наблюдения — 48 ч. Предварительно тестировалась чувствительность культуры дафний к  $K_2Cr_2O_7$ ; величина  $CL_{50}^{24 ч}$   $K_2Cr_2O_7$  находилась в пределах нормы (1,8 мг/л) [5]. По величине  $CL_{50}$  на дафниях выносили первичное суждение об уровне «экологической безопасности» соединений. Симптоматику отравления соединениями при внутривенном их введении фиксировали на кроликах-самцах породы «советская шиншилла» массой 3,0–3,5 кг.

В качестве показателей избирательности действия соединений на нервно-мышечную передачу были избраны среднеэффективные миорелаксантные дозы ( $DE_{50}$ ), полученные в тесте «бег на тротуаре» (Treadmill, Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; скорость протяжки ленты 1 км/ч) [6] и в тесте «вращающийся стержень» (Rota-rod treadmill; Ugo Basile, Италия; скорость вращения стержня 6 оборотов/мин) [7]. Для установления значений  $DE_{50}$  каждое соединение вводили внутрибрюшинно 4-м группам предварительно тренированных мышей ( $22,0 \pm 2,0$  г; по 8 мышей на каждую дозу;  $n = 32$ ) за 5 мин до начала выполнения физической нагрузки. В качестве критерия терапевтической широты (или «фармакологической безопасности») соединений использовали параметр  $DL_{50}/DE_{50}$ . Контрольным мышам вводили физиологический раствор. Препаратами сравнения служили антихолинэстеразные средства — прозерина метилсульфат и BW284c51 (избирательный ингибитор ацетилхолинэстеразы; Sigma).

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, а также с помощью программы ToxCalc™ v. 5.0.23F (Tidepool Scientific Software; U.S. Environmental Protection Agency).

**Результаты и обсуждение.** Из данных табл. 1 следует, что соединения **I-XIX** по данным опытов на мышах могут быть отнесены к высокотоксичным или умеренно токсичным [8]. Исключение составляет малотоксичное соединение **V**. На дафниях соединения **I-VIII**, **X-XIV**, **XVI-XIX** — практически не токсичны [9].

В картине острого действия эффективных доз соединений у животных доминировало холиномиметическое гипервозбуждение. Выраженные антихолинэстеразные проявления (мышечные

фибрилляции, подергивания и др.) не позволяли мышам полноценно выполнять бег на тротуаре. Более того, попытки к выполнению физической нагрузки токсифицированными мышами в тесте «бег на тротуаре», в отличие от теста «вращающийся стержень», приводили к усилению миорелаксантного эффекта соединений в отношении задних конечностей как по интенсивности, так и по длительности («use-dependent effect»).

Как на дафниях, так и на мышах, моно-аммониевые структуры, содержащие *o*-цианбензильдиэтилалкиламмониевый заместитель при атоме  $N^7$  ксантинового фрагмента демонстрируют наименьшую токсичность (соединения **V-VII**).

В ряду моно-аммониевых ксантинов наибольшей миорелаксантной активностью и терапевтической широтой обладают  $N^1$ - и  $N^3$ -монозамещенные производные (соединения **I-IV**). По уровням биологической активности изученные моноаммониевые ксантины (**I-VII**) значительно уступают своим бис- и трис-аммониевым аналогам (**VIII-XIX**). При этом для некоторых из соединений высокая терапевтическая широта формируется, главным образом, за счет снижения токсичности (соединения **II, IV, VI, VII**), что соответствует данным, полученным в ряду производных урацила [2–4]. Важно отметить, что переход от бисаммониевых к трисаммониевым ксантинам не влечет за собой изменений в миорелаксантной эффективности и терапевтической широте; оба показателя находятся на низком уровне.

Среди моно-аммониевых ксантинов наиболее высокие показатели миорелаксантной активности и терапевтической широты ( $DL_{50}/DE_{50}$  до 60,29) проявляют соединения, в молекулах которых четвертичные атомы азота удалены от *N*-гетероциклического фрагмента на расстояние, соответствующее 5 и 6 метиленовым группам (соединения **II, IV, VI, VII**). Для бисаммониевых ксантинов характерно более узкое значение оптимального расстояния  $n = 5$  (соединения **X, XIII, XIV**). Соединения с длиной полиметиленовой цепи  $n = 4, 6$  и 10 (соединения **VIII, XII, XV, XVI**) уступают по миорелаксантной активности и терапевтической широте своим пентаметиленовым аналогам.

Сходство структурных требований для изученных алкиламмониевых ксантинов свидетельствует в пользу того, что диэтилбензиламмониопентильные производные этих *N*-гетероциклов взаимодействуют с одной и той же биомишенью; вероятнее всего, с ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Подтверждением тому является отчетливая антихолинэстеразная симптоматика отравления животных соединениями **I-XIX**, существенно усиливающая при физической на-

Биологическая активность соединений I-XIX в опытах на мышах

Соединение	DL <sub>50</sub> , мкМ, в/б	Миорелаксантная активность, DE <sub>50</sub> , мкМ, в/б		Терапевтическая широта, DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	
		«бег на третбане»	«враш. стержень»	«бег на третбане»	«враш. стержень»
I	2,59* (2,21÷3,03)	0,15*(0,13÷0,17)	0,18 (0,16÷0,22)	17,27* (13,41÷21,59)	14,39* (10,53÷17,47)
II	9,01** (7,77÷10,45)	0,36 (0,30÷0,43)	0,45* (0,39÷0,53)	25,03** (18,79÷31,21)	20,02** (15,33÷24,67)
III	3,87** (3,42÷4,37)	0,15* (0,14÷0,18)	0,39* (0,34÷0,44)	25,80** (20,22÷29,78)	9,92* (8,09÷11,91)
IV	25,80** (22,05÷30,18)	0,46* (0,39÷0,54)	0,76** (0,64÷0,90)	56,09** (42,64÷70,70)	33,95** (25,58÷42,42)
V	153,55** (135,9÷173,5)	95,97** (84,18÷109,40)	115,16** (101,0÷131,3)	1,60** (1,29÷1,91)	1,33** (1,08÷1,59)
VI	56,07** (49,19÷63,93)	0,93** (0,80÷1,09)	1,87** (1,63÷2,15)	60,29** (46,79÷73,21)	29,98** (23,84÷36,16)
VII	45,54** (39,60÷52,37)	1,82** (1,60÷2,08)	1,82** (1,57÷2,11)	25,02** (19,87÷30,13)	25,02** (19,52÷30,48)
VIII	2,87* (2,50÷3,30)	0,80* (0,69÷0,93)	0,98** (0,84÷1,13)	3,59* (2,79÷4,35)	2,93* (2,30÷3,59)
IX	1,67 (1,42÷1,97)	0,17* (0,14÷0,20)	0,17* (0,14÷0,20)	9,82* (7,45÷12,55)	9,82 (7,38÷12,62)
X	1,86 (1,61÷2,16)	0,09** (0,08÷0,11)	0,12** (0,10÷0,14)	20,67* (15,33÷24,67)	15,50* (12,26÷19,74)
XI	0,54** (0,46÷0,63)	0,11** (0,09÷0,13)	0,22 (0,18÷0,25)	4,91 (3,73÷6,27)	2,45** (1,88÷3,12)
XII	7,23** (6,34÷8,24)	2,41** (2,06÷2,82)	3,01** (2,62÷3,46)	3,00* (2,34÷3,66)	2,40** (1,91÷2,89)
XIII	1,86 (1,57÷2,22)	0,06** (0,05÷0,07)	0,07** (0,06÷0,08)	31,00** (23,17÷40,83)	26,57** (19,31÷34,02)
XIV	1,89 (1,65÷2,18)	0,11** (0,10÷0,13)	0,11** (0,10÷0,13)	17,18* (13,27÷20,73)	17,18* (13,27÷20,73)
XV	1,13* (0,95÷1,34)	0,17* (0,14÷0,20)	0,17* (0,14÷0,20)	6,65 (4,97÷8,37)	6,65 (4,83÷8,51)
XVI	7,52** (6,48÷8,72)	5,01** (4,25÷5,91)	5,71** (4,88÷6,68)	1,50** (1,14÷1,86)	1,32** (1,01÷1,62)
XVII	1,67(1,45÷1,92)	0,63* (0,53÷0,73)	0,83** (0,72÷0,97)	2,65* (2,06÷3,27)	2,01** (1,56÷2,44)
XVIII	0,64** (0,56÷0,75)	0,16* (0,14÷0,19)	0,16* (0,14÷0,19)	4,00* (3,01÷4,99)	4,00* (3,07÷4,93)
XIX	0,31** (0,26÷0,37)	0,23 (0,19÷0,28)	0,16* (0,13÷0,19)	1,35** (0,97÷1,69)	1,94** (1,48÷2,52)
Прозерин	1,53 (1,34÷1,74)	0,39* (0,34÷0,45)	0,30 (0,26÷0,34)	3,92* (3,11÷4,73)	5,10 (4,05÷6,15)
BW284c51	2,12 (1,86÷2,42)	0,21* (0,18÷0,24)	0,25 (0,22÷0,29)	10,10* (8,07÷12,13)	8,48 (6,67÷10,29)

Здесь и в табл. 2 различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по отношению к прозерину (\*), BW284c51 (†)

грузке (бег на третбане).

Можно предложить одно из вероятных объяснений, почему бис-аммониевые производные ксантина имеют более узкий максимум эффективности, соответствующий  $n = 5$ , в то время как

их моно-аммониевые аналоги имеют более широкий максимум при  $n = 5$  и 6. Оно исходит из того, что наличие 2-го аммониевого фрагмента «вынуждает» молекулу закрепляться на АХЭ в таком положении, которое соответствует макси-



Таблица 2

Токсичность соединений I-VIII, X-XIV, XVI-XIX в опытах на дафниях *Daphnia magna*

Соединение	CL <sub>50</sub> <sup>48ч</sup> , мкМ
I	175,84** (144,13 ÷ 214,53)
II	168,03** (152,14 ÷ 185,59)
III	182,48** (165,01 ÷ 201,79)
IV	142,19** (115,60 ÷ 174,89)
V	154,71** (146,78 ÷ 163,06)
VI	310,69** (265,55 ÷ 363,51)
VII	188,62** (178,50 ÷ 199,31)
VIII	158,64** (150,54 ÷ 167,18)
X	190,09** (179,90 ÷ 200,87)
XI	140,43** (130,31 ÷ 151,34)
XII	182,93** (173,06 ÷ 193,36)
XIII	196,85** (186,27 ÷ 208,03)
XIV	189,65** (171,27 ÷ 210,00)
XVI	214,46 (200,97 ÷ 228,87)
XVII	162,68** (147,27 ÷ 179,70)
XVIII	172,98** (156,59 ÷ 191,08)
XIX	146,71** (132,46 ÷ 162,51)
Прозерин	2,70* (2,21 ÷ 3,29)
BW284c51	100,56* (82,43 ÷ 122,68)

муму энергии взаимодействия всех 3-х центров связывания (двух аммониевых и ксантинового). Это может привести к более «жестким» требованиям к положению пуринового цикла относительно биомишени для бисаммониевых ксантинов по сравнению с моноаммониевыми ксантинами.

Сопоставив полученные данные с ранее представленными для алкиламмониевых урацилов [2-4], можно предположить, что для проявления высоких уровней миорелаксантажной активности и терапевтической широты ( $DL_{50}/DE_{50} > 10,0$ ), прежде всего, необходимо наличие в структуре N-гетероцикла метадиазинового 2,4-диоксофрагмента. Вероятно, участок АХЭ, взаимодействующий с N-гетероциклическим фрагментом, способен «вмещать» достаточно объемный плоский ароматический цикл. Об этом свидетельствует сохранение высокой миорелаксантажной активности и терапевтической широты действия соединений при переходе «урацил – ксантин». Однако дополнительное увеличение площади пи-системы, не приводит к существенному росту отслеживаемых параметров. Наиболее предпочтительной для параметров фармакологической и экологической безопасности ( $DL_{50}/DE_{50}$  и  $CL_{50}$ , соответственно) соединений является пента- или гекса- метиленовая цепь, разделяющая ксантиновый и аммонийные фрагменты.

**Заключение.** Для 9 из 19 изученных соединений (I, II, III, IV, VI, VII, X, XIII, XIV) характерны более высокие, чем у прозерина и BW284c51 показатели избирательности действия в отношении локомоторной функции и соответствующей «фармакологической безопасности» ( $DL_{50}/DE_{50}$  до 60,29 в тесте «бег на третбане»). По критерию токсичности и соответствующей «экологической безопасности» на дафниях ( $CL_{50}$  до 310,69 мкМ) соединения I-VIII, X-XIV, XVI-XIX также существенно превосходят прозерин (табл. 2).

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137, № 07-04-12097, Президента РФ «Ведущие научные школы» НШ-4444.2006.4, грантами АН РТ № 03-3.1-30/2006(Г), № 09-9.3-278(ПЛ)/2006(Г).

#### Список литературы

1. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: [пер. с англ.] Под ред. А.И. Арчакова, М.П. Кирпичникова, А.Е. Медведева, В.П. Скулачева. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. — 446 с.
2. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-( $\omega$ -аммонийопентил)-6-метилурацилдигалогенидов // Хим.-фарм. ж., 2005. — Т. 39. — № 4. — С. 13-15.
3. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А. и др. Синтез и биологическая активность некоторых моно- и бис- $\omega$ -аммонийалкилурацилбромидов // Там же, 2005. — Т. 39. — № 5. — С. 15-19.
4. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-(5-аммонийопентил)-6-метилурацилдигалогенидов // Там же, 2005. — Т. 39. — № 6. — С. 12-14.
5. Фомин Г.С. Вода. Контроль химической, бактериальной и радиационной безопасности по международным стандартам. -2-е изд. — М.: Протектор, 1995. — С. 410-458.
6. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.В. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.
7. Jones B.J., Roberts D.J. The Quantitative Measurement of Motor Incoordination in Naive Mice Using an Accelerating Rotarod // J. Pharm. Pharmac., 1968. — V. 20. — P. 302-304.
8. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник). — М.: Медицина, 1977. — С. 196-197.
9. Graslund S., Bengtsson B.E. Chemicals and biological products used in south-east Asian shrimp farming, and their potential impact on the environment // Sci. Total. Environ., 2001. — V. 280. — № 1-3. — P. 93-131.

Материал поступил в редакцию 06.07.07.

V.V.Zobov, A.V.Lantsova, A.V.Zobov, G.V.Kapanadze, V.D.Akamsin,  
I.V.Galyametdinova, S.M.Gorbunov, V.S.Reznik

## TOXICITY AND THERAPEUTIC RANGE OF SOME ALKYLAMMONIUM DERIVATIVES OF XANTHINE

A.Ye.Arbuzov Institute for Organic and Physical Chemistry,  
Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan

A number of N-[ $\omega$ -(benzyl-diethylammonium) alkyl] derivatives of xanthine which contain 1-3 quaternary ammonium groups with anti-choline esterase type of action are «highly toxic» or «moderately toxic» to mice and «practically non-toxic» to daphnia. Under «treadmill» and «rod rotating» tests (mice, intra-abdominal), substances in which xanthine and ammonium fragments are separated by a penta- or hexamethylene chain are pharmacologically and ecologically much safer than proserine and BW284c51

УДК 615.9:519.18

Л.М.Соседова, Е.А.Капустина\*

## ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛХЛОРИДА НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ОТДАЛЕННЫЙ ПОСТКОНТАКТНЫЙ ПЕРИОД

Ангарский филиал — НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО

Рассматривается влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в таких тестах как «открытое поле», «крестообразный лабиринт», «чужак-резидент» в отдаленном постконтактном периоде.

**Ключевые слова:** винилхлорид, белые крысы, поведенческие реакции.

**Введение.** Интенсивное внедрение химической продукции во все отрасли народного хозяйства породило потребность в предупреждении, распознавании и лечении последствий разнообразных химических воздействий [7]. В числе приоритетных являются исследования механизмов развития токсических отдаленных эффектов, в том числе и отсроченной нейротоксичности [4]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные профессиональным хроническим нейроинтоксикациям, остаются недостаточно изученными основные патогенетические звенья формирования и течения токсических поражений нервной системы [6].

Одним из известных нейротоксикантов, вызывающим поражение ЦНС, является широко используемый в химической промышленности винилхлорид. Установлено, что при длительном, в течение 21 года, изучении состояния здоровья лиц с диагнозом профессионального отравления винилхлоридом наблюдался переход функциональных изменений вегетативной нервной системы в выраженные формы органической патологии центральной и периферической нервной системы [3]. Авторы высказывают предположение о развитии серьезных отдаленных послед-

ствий в результате воздействия винилхлорида. Вместе с тем, до настоящего времени не доказана сама возможность формирования отдаленных последствий нейротоксического действия винилхлорида, и не раскрыты механизмы, лежащие в основе поражения нервной системы в отсроченный постконтактный период.

Получить ответы на поставленные вопросы можно при помощи экспериментального моделирования нейроинтоксикации винилхлоридом. Большое значение, при этом, имеют информативность и доступность методов оценки токсического поражения нервной ткани, неврологического статуса и изменений ВНД лабораторных животных.

Цель работы заключалась в характеристике поведенческих паттернов белых крыс в отдаленном постконтактном периоде после ингаляционного воздействия винилхлоридом.

**Материалы и методы исследования.** Хроническое ингаляционное воздействие винилхлоридом проводили в зимний период в 200-литровых газовых камерах на 128-ми белых крысах. Общая продолжительность воздействия ксенобиотика составляла 8 недель, по 4 ч ежедневно, исключая выходные дни (выполнял к.м.н., с.н.с. Г.Д.Хомуев). Концентрации винилхлорида в затравочных камерах определяли на протяжении всего срока

\* — фрагмент диссертационной работы



## НЕКРОЛОГ

УДК 615.9 (095 Шульга)

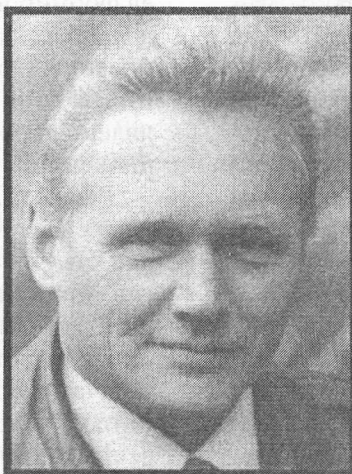
### ШУЛЬГА ВИКТОР ЯКОВЛЕВИЧ 04.11.1938 – 28.06.2008

28 июня 2008 года на 70-ом году жизни скончался видный отечественный токсиколог, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Шульга Виктор Яковлевич**.

Круг научных интересов профессора В.Я.Шульги был связан с фундаментальными и прикладными проблемами токсикологии физиологически активных веществ. Он являлся экспертом Европейской организации ТАСИС по вопросам безопасности уничтожения химического оружия, экспертом-токсикологом Генеральной прокуратуры Российской Федерации и Федеральной антитеррористической комиссии.

Профессор В.Я.Шульга принимал активное участие в работе международных, Всесоюзных и Всероссийских съездов и конференций токсикологов, на которых выступал с докладами, отражающими приоритетные достижения в области экспериментальной, клинической и экспертно-криминалистической токсикологии. Его перу принадлежит более 200 научных работ, в том числе двухтомная монография «Медицинские аспекты химического и биологического терроризма», изданная за рубежом в 2005 году.

Большое внимание профессор В.Я.Шульга



уделял педагогической деятельности, им подготовлено 5 кандидатов и 3 доктора наук.

За достижения в научной деятельности В.Я.Шульга удостоен Государственных наград: ордена Трудового Красного Знамени и медали «За трудовую доблесть».

В.Я.Шульгу отличала высокая работоспособность, доброжелательность, чуткое и внимательное отношение к людям. Он неизменно пользовался авторитетом у своих учеников и подчинённых, заслуженным уважением со стороны

коллег и руководства.

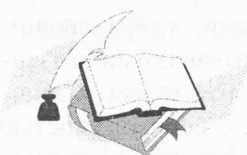
Виктор Яковлевич Шульга был замечательным, жизнерадостным человеком, отзывчивым товарищем и надёжным другом, оставившим о себе светлую память в сердцах тех, кому посчастливилось работать с ним и учиться у него.

Коллеги по работе, ученики и друзья, все кому довелось работать с В.Я.Шульгой и близко знать его, глубоко скорбят о его кончине и навсегда сохраняют о нём светлую память.

**Дирекция ФГУП «ГосНИИОХТ»**

**Правление Всероссийской общественной организации токсикологов**

**Редколлегия журнала «Токсикологический вестник»**



## РЕЦЕНЗИИ

УДК 504.75.05+615.9:616-057.36

*Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука, 2007. – 134 с. 400 экз.*

Интенсивное развитие химической промышленности в XX веке привело к поступлению в

окружающую среду значительного числа новых токсичных веществ, в том числе стойких органических загрязнителей, включая различные группы диоксиноподобных соединений. Для территории России с её предприятиями хлорной химии, целлюлозно-бумажным производством, масштабными лесными пожарами и другими ис-