

Российский регистр потенциально опасных



химических и биологических веществ

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

4

ИЮЛЬ – АВГУСТ

2008

ISSN 0869-7922



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Зобов В.В., Ланцова А.В., Зобов А.В., Капанадзе Г.В., Акамин В.Д., Галяметдинова И.В., Фаттахов С.Г., Гиниятуллин Р.Х., Горбунов С.М., Резник В.С. Токсичность и терапевтическая широта 1,3-бис-(5-аммониопентил)-6-метилурацилдидбромидов с различной природой заместителей в урациловом и бензильном циклах..... 2

Муштагова В.М., Фомина В.А., Роговин В.В. Ионы металлов и активность пероксидазной системы нейтрофилов крови человека *in vitro*..... 6

Фешин Д.Б., Комарова К.А., Желтов В.А., Калинин Г.А., Буханько Н.Г., Шелепчиков А.А., Бродский Е.С., Мир-КадYROва Е.Я. Полихлорированные бифенилы в кормах для домашней птицы..... 9

Мусаев Б.С., Рабаданова А.И., Мурадова Г.Р. Влияние загрязнения водной среды ацетатом свинца на белково-липидные компоненты печени и почек сеголеток карпа..... 14

Касымов А.Х., Гутникова А.Р., Саидханов Б.А., Махмудов К.О., Ишанкулова Г.Ф., Косникова И.В., Исламов А.Х. Антиоксидантная эффективность фитопрепарата гепамал при токсическом действии комбинации металлов – загрязнителей среды обитания..... 17

Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Исследование взаимодействия додецилсульфата натрия с водными макрофитами в экспериментальных условиях..... 21

Папченкова Г.А., Гребенюк Л.П. Влияние сублетальных концентраций гербицида Раундап на размеры, плодовитость и морфологические параметры *Daphnia magna* Straus (Cladocera)..... 27

Юбилейные даты
Gennadiy Petrovich Prostakishin
(к 70-летию со дня рождения)..... 31

БЮЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ..... 32
Новые публикации по токсикологии и смежным дисциплинам..... 35
Новые гигиенические нормативы..... 36
Перечень химических и биологических веществ, для которых в мае-июне 2008 г. закончился срок действия государственной регистрации..... 41
Перечень химических и биологических веществ, прошедших государственную регистрацию (сообщение № 81)..... 42

Zobov V.V., Lantsova A.V., Zobov A.V., Kapanadze G.V., Akamsin V.D., Galyametdinova I.V., Fat-takhov S.G., Giniyatullin R.Kh., Gorbunov S.M., Reznik V.S. Toxicity and therapeutic range of 1,3-bis-(5-ammoniopentil)-6-methyluracildibromides with different kind of substitutes in uracil and benzyl cycles..... 2

Mushtakova V.M., Fomina V.A., Rogovin V.V. Metal ions and activity of the peroxidatic system in human blood neutrophils *in vitro*..... 6

Feshin D.B., Komarova K.A., ZheltoV V.A., Kalinkevich G.A., Bukhanko N.G., Shelepchikov A.A., Brodskiy Ye.S., Mir-Kadyrova Ye.Ya. Polychlorinated biphenyls in poultry feed..... 9

Musaev B.S., Rabadanova A.I., Muradova G.R. Effects of water contamination by lead acetate on the content of protein-lipid ingredients in liver and kidneys of carp young..... 14

Kasymov A.Kh., Gutnikova A.R., Saidkhanov B.A., Makhmudov K.O., Ishankulova G.F., Kosnikova I.V., Islamov A.Kh. Anti-oxidative efficiency of phitopreparation Hepamal at toxic exposure to metals combination-habitat pollutants combination..... 17

Ostroumov S.A., Solomonova Ye.A. Study of interaction of sodium dodecylsulfate with aquatic macrophytes under experimental conditions..... 21

Papchenkova G.A., Grebenyuk L.P. Impact of sub-lethal concentrations of herbicide Roundup on sizes, fertility and morphologic parameters of *Daphnia Magna* Straus (Cladocera)..... 27

Anniversaries
Gennadiy Petrovich Prostakishin
(his 70th anniversary)..... 31

BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES
News on toxicity and hazard of chemical and biological substances..... 32
New publications on toxicology and related disciplines..... 35
New hygienic standards..... 36
List of chemical and biological substances for which the duration of state registration expires in July-August 2008..... 41
List of chemical and biological substances registered on the state level (list № 81)..... 42

УДК 615.917:547.85

В.В.Зобов, А.В.Ланцова, А.В.Зобов, Г.В.Капанадзе, В.Д.Акамсин, И.В.Галяметдинова,
С.Г.Фаттахов, Р.Х.Гиниятуллин, С.М.Горбунов, В.С.Резник

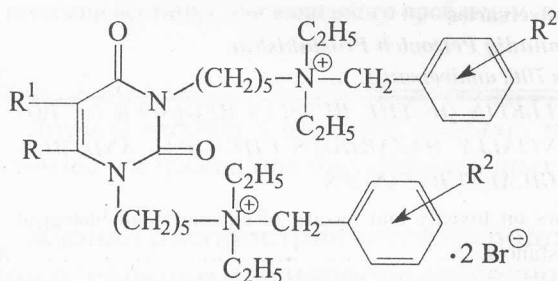
ТОКСИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ШИРОТА 1,3-БИС-(5-АММОНИОПЕНТИЛ)-6-МЕТИЛУРАЦИЛДИБРОМИДОВ С РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В УРАЦИЛОВОМ И БЕНЗИЛЬНОМ ЦИКЛАХ

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

Ряд новых представителей 1,3-бис[5-(аммоний)пентил]урацилдибромидов с антихолинэстеразным типом действия «высокотоксичны» относительно мышей и «малотоксичны» или «практически нетоксичны» относительно дафний. В тестах «бег на тротуаре» и «вращающийся стержень» (мыши, в/б) отмечен высокий вклад стерических свойств заместителей в положениях 5 и 6 урацилового фрагмента в показатели миорелаксантажной активности и терапевтической широты. Соединения фармакологически (DL_{50}/DE_{50} до 163,0–180,0) и экологически (CL_{50} до 205,1 мкМ, дафнии) более безопасны, чем прозерин и BW284c51.

Ключевые слова: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, токсичность, терапевтическая широта.

Введение. В продолжение исследований [1-4], направленных на выявление среди бисаммониевых 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 новых 1,3-бис[5-(аммоний)пентил]урацилдибромидов (соединения I-XVI). Важно было установить, насколько меняются показатели токсичности (DL_{50} , CL_{50}), избирательности влияния на локомоторную функцию (DE_{50}) и безопасности (DL_{50}/DE_{50}) синтезированных соединений при введении заместителей в положения 5 и 6 урацилового фрагмента.



соединения I-XVI

R = H (I-X), CH₃ (XI-XIV), CH₃OCH₂ (XV), C₆H₅ (XVI).

R¹ = H (I, XVI), F (II-IV), Br (XI), NO₂ (V, XII), CN (VI, VII, XIII), CH₃ (VIII, IX), CH₃O (X, XV), (CH₃)₂NSO₂ (XIV).

R² = H (IX), *o*-Br (IV), *o*-CN (I, II, V, VI, VIII, X-XVI), *m*-CN (III, VII)

Химические названия синтезированных и изученных соединений:

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]урацилдибромид (I),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-фторурацилдибромид (II),

1,3-бис[5-(диэтил-*m*-цианбензиламмоний)пентил]-5-фторурацилдибромид (III),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-бромбензиламмоний)пентил]-5-фторурацилдибромид (IV),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-нитроурацилдибромид (V),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-цианурацилдибромид (VI),

1,3-бис[5-(диэтил-*m*-цианбензиламмоний)пентил]-5-цианурацилдибромид (VII),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-метилурацилдибромид (VIII),

1,3-бис[5-(бензильдиэтиламмоний)пентил]-5-метилурацилдибромид (IX),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-метоксиурацилдибромид (X),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-бром-6-метилурацилдибромид (XI),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-нитро-6-метилурацилдибромид (XII),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)пентил]-5-циан-6-метилурацилдибромид (XIII),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)-пентил]-5-диметиламидосульфонила-6-метилурацилдидибромид (XIV),

1,3-бис[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)-пентил]-5-метокси-6-метоксиметилаурацилдидибромид (XV),

1,3-бис-[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмоний)-пентил]-6-фенилурацилдидибромид (XVI).

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

Таблица 1

Биологическая активность соединений I-XVI в опытах на мышах

Соединение	DL ₅₀ , мкМ, в/б	Миорелаксантная активность, DE ₅₀ , мкМ, в/б		Терапевтическая широта, DL ₅₀ /DE ₅₀	
		«бег на третбане»	«вращ. стержень»	«бег на третбане»	«вращ. стержень»
I	1,87 (1,57 ÷ 2,22)	0,04** (0,03 ÷ 0,04)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	46,75** (36,91 ÷ 63,09)	93,50** (75,50 ÷ 111,50)
II	2,43* (2,12 ÷ 2,80)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	121,50** (103,50 ÷ 139,50)	121,50** (103,50 ÷ 139,50)
III	2,00 (1,73 ÷ 2,29)	0,39* (0,33 ÷ 0,46)	0,49* (0,42 ÷ 0,56)	5,13* (3,96 ÷ 6,29)	4,08* (3,20 ÷ 5,00)
IV	1,74 (1,51 ÷ 2,00)	0,39* (0,33 ÷ 0,45)	0,43* (0,37 ÷ 0,50)	4,46* (3,51 ÷ 5,49)	4,05* (3,16 ÷ 4,94)
V	2,36 (2,05 ÷ 2,71)	0,04** (0,03 ÷ 0,04)	0,04** (0,03 ÷ 0,04)	59,00** (41,85 ÷ 76,15)	59,00** (41,85 ÷ 76,15)
VI	3,26** (2,86 ÷ 3,71)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	163,00** (130,06 ÷ 197,21)	163,00** (126,24 ÷ 191,41)
VII	1,40 (1,21 ÷ 1,62)	0,33 (0,27 ÷ 0,39)	0,41* (0,35 ÷ 0,48)	4,24* (3,16 ÷ 5,43)	3,41* (2,62 ÷ 4,21)
VIII	1,83 (1,53 ÷ 2,20)	0,03** (0,03 ÷ 0,04)	0,04** (0,03 ÷ 0,04)	61,00** (43,86 ÷ 76,14)	45,75** (35,50 ÷ 64,50)
IX	2,28 (1,96 ÷ 2,64)	0,78** (0,69 ÷ 0,89)	1,17** (1,00 ÷ 1,37)	2,92* (2,30 ÷ 3,54)	1,95** (1,49 ÷ 2,40)
X	1,80 (1,58 ÷ 2,05)	0,02** (0,02 ÷ 0,03)	0,01** (0,01 ÷ 0,02)	90,00** (77,50 ÷ 102,50)	180,00** (155,00 ÷ 205,00)
XI	1,11* (0,96 ÷ 1,29)	0,06** (0,05 ÷ 0,07)	0,08** (0,07 ÷ 0,09)	18,50** (14,88 ÷ 25,12)	13,88* (10,95 ÷ 17,62)
XII	2,32 (1,98 ÷ 2,71)	0,04** (0,04 ÷ 0,05)	0,06** (0,05 ÷ 0,07)	58,00** (41,80 ÷ 69,31)	38,67** (30,10 ÷ 49,90)
XIII	1,54 (1,32 ÷ 1,80)	0,03** (0,03 ÷ 0,04)	0,04** (0,03 ÷ 0,04)	51,33** (39,86 ÷ 64,14)	38,50** (26,89 ÷ 50,11)
XIV	1,19* (1,01 ÷ 1,40)	0,27 (0,23 ÷ 0,32)	0,27 (0,23 ÷ 0,32)	4,41* (3,25 ÷ 5,55)	4,41* (3,22 ÷ 5,75)
XV	1,71 (1,48 ÷ 1,96)	0,05** (0,04 ÷ 0,05)	0,05** (0,04 ÷ 0,05)	34,20** (29,00 ÷ 46,00)	34,20** (29,28 ÷ 45,72)
XVI	1,36 (1,16 ÷ 1,61)	0,08** (0,07 ÷ 0,10)	0,06** (0,05 ÷ 0,07)	17,00** (12,53 ÷ 21,76)	22,67** (17,72 ÷ 30,28)
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 (*) и BW284c51 (**)

на лабораторной культуре дафний *Daphnia magna Straus* в возрасте 18 ± 6 ч. Для установления средне-смертельной дозы DL_{50} (в мкмоль/кг) каждое соединение вводили 4 группам мышей (по 10 мышей на каждую дозу; $n = 40$); время наблюдения – 72 ч. Для установления средне-смертельной концентрации 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 (1,6 мг/л) [5]. По величине CL_{50} на дафниях выносили первичное суждение об уровне «экологической безопасности» соединений. Симптоматика отравления соединениями при внутривенном их введении фиксировалась 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 внутривенно 4 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 использовался параметр DL_{50}/DE_{50} . Контрольным мышам вводился физиологический раствор. Препаратами сравнения служили антихолинэстеразные средства – прозерина метилсульфат и BW284c51 (избирательный ингибитор ацетилхолинэстеразы; Sigma).

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с ис-

пользованием 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-XVI** по данным опытов на мышах могут быть отнесены к высокотоксичным [8]. На дафниях соединения **I, III, IV, VII, XIII** – малотоксичны или практически нетоксичны [8] (табл. 2).

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»).

Токсичность (DL_{50}) изученных соединений мало зависит от природы радикалов в положениях 5 (R^1) и 6 (R) урацилового фрагмента. С другой стороны, природа радикалов в урациловом фрагменте оказывает существенное влияние на миорелаксантную активность и терапевтическую широту действия. Однако наибольшей миорелаксантной активностью в тесте «бег на тротуаре» ($DE_{50} = 0,02-0,05$ мкМ), а также терапевтической широтой ($DL_{50}/DE_{50} = 34,20-161,00$) обладают соединения с малыми по объему заместителями в положениях 5 и 6 урацилового фрагмента (H-, F-, -Br, NO_2 , CN^- , CH_3^- , CH_3O^- , $CH_3OCH_2^-$; соединения **I, II, V, VI, VIII, X-XIII, XV**), причем их электронное влияние на урациловый фрагмент не играет определяющей роли. Так, близки по эффективности соединения **VI** и **X**, содержащие в 5-м положении как CN^- , так и CH_3O^- группы. В то же время, более высок вклад стерических свойств заместителей в положени-

Таблица 2

Токсичность соединений **I, III, IV, VII, XIII** в опытах на дафниях *Daphnia magna*

Соединение	CL_{50}^{48} ч, мкМ
I	186,60** (159,49 ÷ 218,32)
III	103,39* (88,37 ÷ 120,97)
IV	46,53** (39,77 ÷ 54,44)
VII	205,10** (170,92 ÷ 246,12)
XIII	97,76* (83,55 ÷ 114,38)
Прозерин	2,70* (2,21 ÷ 3,29)
BW284c51	100,56* (82,43 ÷ 122,68)

ях 5 и 6 урацилового фрагмента. Так, влияние таких заместителей, как атомов F-, CN- и CH₃O- групп, близко к оптимальному для проявления максимальной миорелаксантажной активности (табл. 1, соединения II, VI, X). Увеличение объема заместителя (табл. 1, соединения XIV и XVI) приводят к снижению миорелаксантажной активности и терапевтической широты, хотя положение 6 урацилового фрагмента еще допускает введение фенила (соединение XVI). Аналогично низкой миорелаксантажной активностью обладают соединения III, IV и VII, содержащие *o*-Br или *m*-CN- заместители в бензильном радикале, а также незамещенное бензильное производное IX, имеющие, соответственно, F-, CN-, CH₃- радикалы в положении 5 урацилового фрагмента. В целом, стерические свойства заместителей в урациловом фрагменте существенно влияют на параметры фармакологической (DL₅₀/DE₅₀) безопасности производных 6-метилурацила. Наиболее предпочтительным является наличие в положениях 5 и 6 урацилового фрагмента малых по объему заместителей.

Таким образом, для 11 из 16 изученных соединений (I, II, V, VI, VIII, X-XIII, XV, XVI) характерны высокие показатели избирательности действия в отношении локомоторной функции и соответствующей «фармакологической безопасности» (DL₅₀/DE₅₀ до 163,0 в тесте «бег на тротуаре»). По критерию токсичности и соответствующей «экологической безопасности» на дафниях (CL₅₀ до 205,1 мкМ) соединения I, III, VII, XIII существенно превосходят свои фосфорилированные аналоги [4], а также прозерин и BW284c51 (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. Резник В.С., Аникиенко К.А., Курочкин В.К. и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз: тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила и аллоксазина // Доклады РАН, 1998. — Т. 362. — № 1. — С. 68-70.
2. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-(ω-аммониопентил)-6-метилурацилдигалогенидов // Хим.-фарм. ж., 2005. — Т. 39. — № 4. — С. 13-15.
3. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Синтез и миорелаксантажная активность 1,3-бис-(5-аммониопентил)-6-метилурацилдидбромидов // Там же, 2005. — Т. 39. — № 6. — С. 12-14.
4. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Фосфорилированные и тетраалкиламмониевые производные урацила: безопасность и избирательность миорелаксантажного действия // Современные проблемы токсикологии, 2004. — № 3. — С. 25-33.
5. Фолин 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 27.06.07.

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

TOXICITY AND THERAPEUTIC RANGE OF 1,3-BIS-(5-AMMONIOPENTIL)-6-METHYLURACILDIBROMIDES WITH DIFFERENT KIND OF SUBSTITUTES IN URACIL AND BENZYL CYCLES

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

A number of representatives of 1,3-bis-[5-ammonio]pentil] uracildibromides having an anti-choline type of action are «high toxic» to mice and «low toxic» or practically «non-toxic» to daphnia. Under «treadmill» and «rod rotating» tests (mice, intra-abdominal) it was noted a significant contribution of substitutes steric properties in positions 5 and 6 of the uracil fragment to indicators of myorelaxant activity and therapeutic broadness. The best compounds are pharmacologically (LD₅₀/ED₅₀ up to 163.0–180.0 and ecologically (LC₅₀ up to 205.1 μM, daphnia) much safer than proserine and BW284c51.