

**Інститут екології і токсикології
ім. Л.І. Медведя**

Науково-практичний журнал
Періодичність: 4 рази на рік
Заснований у 1998 році

Товариство токсикологів України

Проблемна комісія МОЗ та НАМН України
"Екологія і токсикологія"

Проблемна комісія МОЗ та НАМН України
"Токсикологія"

ІВО "Медицина України"

Адреса видавництва
ІВО "Медицина України"
м. Київ, вул. Попудренка, 34
тел./факс 044 574 07 56, 044 552-95-02

Дизайн та комп'ютерне макетування:
Пшавична Т.С.

Адреса редакції:
Інститут екології і токсикології
ім. Л.І. Медведя
вул. Героїв Оборони, 6
03680, Київ-127
Тел.: (044) 258-32-90
259-76-28, 256-93-35
Тел./факс: 044 259-76-28
E-mail: utox@medved.kiev.ua
Irina@medved.kiev.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія
КВ № 17827-6677 ПР від 27.05.2011 р.

Рекомендовано до друку
Вченою радою
Інституту екології і токсикології
ім. Л.І. Медведя
(прот. №49 від 03.11.2011)

ISSN 1609-0446

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТОКСИКОЛОГІЇ

№5(55) 2011

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСИКОЛОГИИ
MODERN PROBLEMS OF TOXICOLOGY**

Редакційна колегія

ПРОДАНЧУК М.Г.
(головний редактор)
НЕДОПИТАНЬСЬКА Н.М.
(відповідальний
секретар)
БАГЛЕЙ Є.А.
БУХТІАРОВА Т.А.
ЖМІНЬКО П.Г.
ЗАКОРДОНЕЦЬ В.А.
(заступник головного
редактора)

КОВАЛЕНКО В.М.
КОВАЛЕНКО Ю.М.
КОКШАРЬОВА Н.В.
КУНДІЄВ Ю.І.
ПОВ'ЯКЕЛЬ Л.І.
ТРАХТЕНБЕРГ І.М.
(науковий редактор)
ШЕЙМАН Б.С.
ШЕПЕЛЬСЬКА Н.Р.
ЯВОРОВСЬКИЙ О.П.
(науковий редактор)

Редакційна рада

БАРДОВ В.Г.
ВЛАСИК Л.І.
ГЖЕГОЦЬКИЙ М.Р.
ЗЕРБІНО Д.Д.
КІРСЕНКО В.В.
КОРШУН М.М.
КРАВЧУК О.П.

ЛЕВЧЕНКО О.Є.
ЛУК'ЯНЧУК В.Д.
МОХОРТ М.А.
ПУСТОВІТ С.В.
СЕРЕДИНСЬКА Н.М.
ЧЕРНІЧЕНКО І.О.
ШАФРАН Л.М.

Київ, ООО "ИИО "Медицина Украины", 2011

© ООО "ИИО "Медицина Украины", 2011

© Інститут екології і токсикології ім. Л.І. Медведя

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Товариство Токсикологів України
Національна Комісія України Кодекс Аліментаріус
Проблемна Комісія "Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів"
Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя

Матеріали ІІІ з'їзду токсикологів України "Сучасні проблеми токсикології. Безпека їжі та середовища життєдіяльності людини"

18-19 грудня 2011 року
КИЇВ



Товариство Токсикологів України засноване в листопаді 1999 р. з метою розвитку всіх галузей вітчизняної токсикологічної науки. Сьогодні Товариство Токсикологів України об'єднує 31 регіональне товариство в Україні. З вересня 2000 р. входить до Асоціації європейських токсикологів і європейських Товариств токсикологів (EUROTOX); з 2008р. — до Міжнародного союзу токсикологів (IUTOX).

Адреса: 03680, Київ, вул. Героїв Оборони, 6, ЕКОГІНТОКС.
Тел./Факс: (044) 259-76-28 E-mail: utox@medved.kiev.ua Web site: <http://www.medved.kiev.ua>

Електронна версія журналу "Сучасні проблеми токсикології"
знаходиться на сайтах:

– Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя
http://www.medved.kiev.ua/Publ/Publ_ua.htm

– Бібліотеки ім. В.І. Вернадського "СПТ"
http://www.nbu.gov.ua/portal/chem_Biol/Spt/

ственной близости с сельскохозяйственными угодьями. Отсутствие системы взаимооповещения при использовании пестицидов на полях является основной причиной острых отравлений данными ксенобиотиками у полеводов и свидетельствует о необходимости усовершенствования организационных и гигиенических мер профилактики.

Анализ клинических проявлений у 348 пострадавших с острыми отравлениями гербицидами на основе 2,4-Д в процессе динамического наблюдения в течение 6-10 лет показал, что основными синдромами интоксикации в острый период были головная боль и головокружение (100 %), жжение открытых участков кожи и слизистых оболочек (100 %), резь в глазах и першение в горле (88,5 %), онемение кистей и стоп (72,1 %), тошнота и рвота (64,9 %), боли в области сердца (41,4 %), учащенное сердцебиение (21,8 %), одышка (19,5 %), боли в правом подреберье (18,9 %), боли в эпигастральной области (10,9 %). Сопоставление клинико-лабораторных показателей позволило выявить основные клинические синдромы острого отравления гербицидами на основе 2,4-Д: астено-вегетативный синдром (92,0 %), токсическая энцефалопатия (8 %), вегетативно-сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей (82,8 %), токсическая кардиомиопатия (40,8 %), токсическая гепатопатия (12,1 %), умеренновыраженная гипохромная анемия (9,2 %) и острый эрозивный гастрит (2 %). Динамическое наблюдение показало, что астено-вегетативный синдром I степени регрессировал в течение первых 3-х лет в 60 % случаев, тогда как данный синдром II степени выраженности стойко держался и характеризовался довольно частыми симпато-адреналовыми кризами. Не отмечено регресса и в течении токсической энцефалопатии, а у половины больных с данным синдромом отмечалось прогрессивное течение с нарастанием когнитивных нарушений. Течение вегетативно-сенсорной полиневропатии характеризовалось медленным регрессом сенсорных нарушений. Проявления токсической кардиомиопатии и гепатопатии в 40-50 % случаев носили прогрессивный характер. Установлено, что прогрессивный характер клинических синдромов острого отравления гербицидами на основе 2,4-Д наблюдался у больных с наиболее высокими показателями оксидативного стресса на фоне угнетения антиоксидантной системы, с повышенными уровнями эндотоксикоза и с выраженными иммунологическими сдвигами (дисбалансом в системе Т- и В-лимфоцитов с нарушениями внутриклеточного метаболизма в иммуннокомпетентных клетках и с высоким уровнем мелких патогенных циркулирующих иммунных комплексов). Выявленные особенности клинико-лабораторных показателей

позволили дифференцировать комплексы лечебно-реабилитационных мероприятий.

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕРИВАТИЗАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ ДАНСИЛХЛОРИДОМ НА ПЛАСТИНАХ ДЛЯ НОРМАЛЬНОФАЗНОЙ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Клименко Л. Ю., Болотов В. В., Костина Т. А.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Дериватизация дансилхлоридом (ДНС-Cl) широко используется в анализе аминокислотной последовательности белков и полипептидов. Проведение анализа можно описать следующим образом: ДНС-Cl реагирует с непротонированной α -аминогруппой пептида с образованием дансильного производного пептида (ДНС-пептида). Эта реакция проводится в щелочной среде в смешанном водно-органическом растворителе.

Что касается значения pH среды, оптимального для проведения анализа, то дансилхлорид взаимодействует с непротонированной аминогруппой в щелочной среде только при $\text{pH} > 9$. Однако с повышением pH среды растет вероятность протекания конкурирующей реакции — гидролиза органического реагента. При $\text{pH} > 9,6$ константа скорости реакции гидролиза резко возрастает, и гидролиз протекает очень интенсивно, что приводит к полной деструкции реагентов реакционной смеси уже при $\text{pH} = 10$. Таким образом, оптимальное значение pH для реакции дериватизации составляет 9,5 — 9,6.

Для поддержания pH реакционной смеси авторы предлагают использовать 500 мМ боратный буферный раствор с pH 9,6, другие исследователи используют 40 мМ литий-карбонатный буферный раствор с pH 9,5 или 200 мМ натрий-гидрокарбонатный буферный раствор с pH 9,5.

Все вышеизложенное касается проведения дансильирования в растворе.

Нами исследована возможность и изучены условия проведения реакции дансильирования непосредственно на хроматографических пластинах для нормальнофазной ТСХ. Для экспериментальной работы были использованы пластины Sorbfil ПТСХП-В (силикагель СТХ-1ВЭ, тип подложки — ПЭТФ, связующее — силиказоль, фракция — 8/12 мкм, толщина слоя — 100 мкм). Предварительно проводили модификацию пластин следующими способами:

- однократное элюирование в метаноле;
- однократное элюирование в метаноле, обработка водой дистиллированной и высушивание при 100°C в течение 5 минут;
- однократное элюирование в метаноле, обработка 0,1 М метанольным раствором гидрок-

сида калія и висушивание при 100°C в течение 30 минут;

- однократное элюирование в метаноле, обработка 500 мМ боратным буферным раствором с рН 9,6 и висушивание при 100°C в течение 30 минут.

Для пластин, модифицированных по первому и второму типу, дериватизацию проводили двумя способами: 1) в точку на линии старта вводили пробу амина (от 1 до 10 мкг) и висушивали, затем вводили 2 мкл 500 мМ боратного буферного раствора с рН 9,6 и 5 мкл раствор дансилхлорида с концентрацией 0,75 мг/мл в ацетоне; 2) в точку на линии старта вводили пробу амина (от 1 до 10 мкг) и висушивали, затем вводили 5 мкл раствор дансилхлорида с концентрацией 0,75 мг/мл в ацетоне и 2 мкл 500 мМ боратного буферного раствора с рН 9,6.

Для пластин, модифицированных по третьему и четвертому типу, дериватизацию проводили следующим способом: в точку на линии старта вводили пробу амина (от 1 до 10 мкг) и висушивали, затем вводили 5 мкл раствор дансилхлорида с концентрацией 0,75 мг/мл в ацетоне.

После проведения дериватизации пластины элюировали в системе растворителей хлороформ — метанол (9:1) в присутствии свидетелей — дансилкислоты (получали путем обработки дансилхлорида раствором калія гидроксида) и дансиламида (получали путем обработки дансилхлорида концентрированным раствором аммиака), висушивали и просматривали в УФ-свете ($\lambda = 366$ нм) — пятна дансилпроизводных изучаемых аминов светятся ярким желтым светом, дансиламида — бирюзовым, дансилкислоты — голубым, избыток дансилхлорида в УФ-свете не имеет окрасивания.

Необходимо отметить, что для пластин первого и второго типа использование второй методики не имело положительного результата, так же как и использование пластин четвертого типа. Во всех остальных случаях дериватизация прошла успешно, при этом наблюдалась значительное уменьшение времени протекания реакции — с 30-60 до 1-2 минут.

ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОТИФЕНУ

Болотов В.В., Мирошниченко Ю.О.,
Клименко Л.Ю., Ахмедов Е.Ю.

*Національний фармацевтичний університет, м.
Харків, Україна*

*Донецький національний медичний університет ім.
М. Горького, м. Донецьк, Україна*

Для кількісного визначення кетотифену в біологічних рідинах та витягах з біологічного матеріалу здебільшого застосовуються методи газорідинної та високоефективної рідинної хрома-

тографії. Проте, в хіміко-токсикологічному аналізі дуже добре себе зарекомендували прості та експресні методики кількісного визначення з використанням оптичних методів аналізу, таких як спектрофотометрія та екстракційна фотометрія.

Для кількісного визначення кетотифену фумарату описано різноманітні спектрофотометричні та екстракційно-фотометричні методики, проте їх застосування обмежується лише аналізом лікарських форм. Мінімальна концентрація препарату, що може бути визначена за зазначеними методиками, не перевищує 20 мкг/мл.

У зв'язку з цим нами розроблено методики УФ-спектрофотометричного та екстракційно-фотометричного визначення кетотифену фумарату (з використанням кислотно-основного індикатора метилового оранжевого), що можуть бути застосовані для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

Для розробки методики спектрофотометричного визначення кетотифену фумарату нами було знято УФ-спектр абсорбції кетотифену фумарату та кетотифену у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої. Паралельно було отримано УФ-спектр фумарової кислоти у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, молярна концентрація якої дорівнювала молярній концентрації досліджуваного розчину кетотифену фумарату.

Визначення проводили на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 220 — 350 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм; як розчин порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Максимум абсорбції для кетотифену та кетотифену фумарату спостерігали за однакової довжини хвилі 301 нм; для розчину фумарової кислоти поглинання за цієї довжини хвилі практично відсутнє (не перевищує фонових показників), тому зазначену довжину хвилі використовували для спектрофотометричного визначення кетотифену.

Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 2 мкг до 28 мкг в 1 мл розчину. Результати кількісного визначення кетотифену в розчинах за допомогою розробленої методики свідчать, що відносна невизначеність середнього результату становить $\pm 1,71\%$.

Для розробки методики екстракційно-фотометричного визначення кетотифену використовували водні розчини кетотифену фумарату. Визначення проводили на фотоелектроколориметрі КФК-2 (світлофільтр з $\lambda_{\text{еф}} = 540 \pm 10$ нм). Як розчин порівняння використовували хлороформ.

Нами встановлено, що 0,02% розчин метилового оранжевого утворює з кетотифеном у кислому середовищі ацетатного буферного розчину іонні асоціати, що екстрагуються хлороформом.