

## ТОКСИКОЛОГИЯ/TOXICOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5>**ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСЕЙ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА И ДИМЕТИЛСУЛЬФИДА В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

**Чуенко Н.Ф.<sup>1</sup>, Огудов А.С.<sup>2,\*</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-1961-3486;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8242-0321;<sup>1,2</sup> Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены, Новосибирск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (ogudov.tox[at]yandex.ru)

**Аннотация**

**Введение.** Изучение комбинированного действия соединений серы, выделяющихся в атмосферный воздух из объектов размещения сульфидсодержащих отходов, представляется важным при идентификации опасности для здоровья экспонируемых групп населения.

**Методы и принципы исследования.** Комбинированное действие диметилсульфоксида (ДМСО) и диметилсульфида (ДМС) в составе 4-х смесей изучали на крысах-самцах линии Wistar. Животные, прошедшие карантин в течение 10 дней, содержались в однотипных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. 1-я смесь включала ДМСО и ДМС в концентрации соответственно  $0,741 \pm 0,1$  и  $0,674 \pm 0,04$  мг/м<sup>3</sup>. 2-я смесь —  $0,398 \pm 0,2$  и  $0,230 \pm 0,02$  мг/м<sup>3</sup>. 3-я смесь —  $0,610 \pm 0,05$  и  $0,086 \pm 0,04$  мг/м<sup>3</sup>, 4-я смесь —  $0,09 \pm 0,03$  и  $0,085 \pm 0,09$  мг/м<sup>3</sup>. Целевые уровни концентраций ДМСО и ДМС в затравочных камерах устанавливали с помощью ингалятора MED-121, для их определения использовали газоанализатор «ГАНК-4». Обследования подопытных животных проводили перед началом, на 14-й и 28-й дни эксперимента с помощью общепринятых и унифицированных методов.

**Обсуждение.** На основании полученных результатов, ДМСО и ДМС относятся к токсикологически сходным веществам, оказывающим преимущественное действие на ЦНС. В качестве предварительной оценки порога хронического действия можно рассматривать суммарную концентрацию ДМСО и ДМС в двухкомпонентных смесях, приближающуюся к семи величинам их гигиенических нормативов в атмосферном воздухе.

**Основные результаты.** На 14-й день экспозиции 1-й смесью у крыс обнаружено снижение уровней возбудимости ЦНС и горизонтальной двигательной активности, подтверждающее нейротоксичность. При этом более низкие концентрации ДМСО и ДМС не достигали порога нейротоксического действия. На 28-й день диагностировано снижение горизонтальной двигательной активности у животных 2 и 3-й групп, которые испытывали экспозицию ДМСО и ДМС в суммарной концентрации порядка 7 величин их ОБУВ/ПДК. Пороговый уровень нейротоксического действия индуцировал усиление катаболических процессов, что выразилось в повышении коэффициента де Ритиса и содержания в крови мочевины.

**Заключение.** Диагностированные нарушения функционального состояния ЦНС у подопытных животных являются критерием оценки опасности спектра фактических концентраций ДМСО и ДМС в атмосферном воздухе селитебных зон горнопромышленных районов и могут служить основой разработки технологии ранней диагностики вредных для здоровья эффектов в экспонируемых группах населения.

**Ключевые слова:** диметилсульфоксид, диметилсульфид, эффекты воздействия двухкомпонентных смесей, крысы-самцы линии Вистар, зависимости время–эффект.

**ASSESSMENT OF CNS FUNCTIONAL DISORDERS IN THE STUDY OF THE COMBINED EFFECT OF DIMETHYL SULFOXIDE AND DIMETHYL SULFIDE MIXTURES IN A SUBACUTE EXPERIMENT**

Research article

**Chuenko N.F.<sup>1</sup>, Ogudov A.S.<sup>2,\*</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-1961-3486;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8242-0321;<sup>1,2</sup> Novosibirsk Research Hygiene Institute, Novosibirsk, Russian Federation

\* Corresponding author (ogudov.tox[at]yandex.ru)

**Abstract**

**Introduction.** The study of the combined effects of sulfur compounds released into the atmospheric air from facilities where sulfide-containing waste is disposed of is important for identifying health hazards for exposed populations.

**Research methods and principles.** The combined effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) and dimethyl sulfide (DMS) in 4 mixtures was studied on male Wistar rats. The animals, which had been quarantined for 10 days, were kept in the same vivarium conditions and fed a standard diet. The 1st mixture included DMSO and DMS at concentrations of  $0,741 \pm 0,1$  and  $0,674 \pm 0,04$  mg/m<sup>3</sup>, respectively. The 2nd mixture was  $0,398 \pm 0,2$  and  $0,230 \pm 0,02$  mg/m<sup>3</sup>, the 3rd mixture was  $0,610 \pm 0,05$  and  $0,086 \pm 0,04$  mg/m<sup>3</sup>, the 4th mixture was  $0,09 \pm 0,03$  and  $0,085 \pm 0,09$  mg/m<sup>3</sup>. Target concentrations of DMSO and DMS in the priming chambers were set using a MED-121 inhaler, and a "GANK-4" gas analyzer was used to determine them. The experimental animals were examined before the experiment, on days 14 and 28, using standard and unified methods.

**Discussion.** Based on the results obtained, DMSO and DMS are toxicologically similar substances that have a predominant effect on the central nervous system. As a preliminary assessment of the threshold of chronic action, the total concentration of DMSO and DMS in two-component mixtures can be considered to be approaching seven times their hygienic standards in atmospheric air.

**Main results.** On the 14th day of exposure to the 1st mixture, rats showed a decrease in CNS excitability and horizontal motor activity, confirming neurotoxicity. However, lower concentrations of DMSO and DMS did not reach the neurotoxic threshold. On the 28th day, animals in groups 2 and 3, which were exposed to DMSO and DMS at a total concentration of approximately 7 times their SRLI/ MPC, showed a decrease in horizontal motor activity. The threshold level of neurotoxic effect induced an increase in catabolic processes, which was reflected in an increase in the de Ritis coefficient and blood urea content.

**Conclusion.** The diagnosed disorders of the CNS functional state in experimental animals are a criterion for assessing the danger of the spectrum of actual concentrations of DMSO and DMS in the atmospheric air of residential areas of mining districts and can serve as a basis for developing technology for early diagnosis of harmful effects on health in exposed population groups.

**Keywords:** dimethyl sulfoxide, dimethyl sulfide, effects of two-component mixtures, male Wistar rats, time-effect relationships.

## Введение

В настоящее время в районах разработки месторождений цветных и благородных металлов накоплены значительные количества сульфидсодержащих отходов, относящихся к группе наиболее опасных [1, С. 141]. Выведенные из эксплуатации объекты размещения таких отходов, остающиеся источниками загрязнения атмосферы сложными газоаэрозольными смесями, рассредоточены по многим регионам России [2, С. 64]. В постэксплуатационный период основная роль в генезисе атмосферной миграции специфических токсичных продуктов из хвостохранилищ и отвалов переходит к природно-техногенным процессам, отражающим ответ природной среды на техногенное воздействие [3, С. 88]. К факторам генерации соединений серы относятся трансформация минеральной матрицы и физическо-химических свойств складированных сульфидсодержащих отходов, реализующаяся при участии биотических, неорганических и природно-климатических процессов [4, С. 415], [5], [6, С. 170], [7, С. 1065]. Последующая эмиссия парогазовых смесей приводит к образованию атмохимических ореолов загрязнения, в определённых случаях охватывающих селитебные зоны горнопромышленных районов [8, С. 20]. В проведенных геохимических исследованиях [9, Р. 307], [10, С. 169] показано, что серьёзной проблемой для территорий риска таких районов является атмосферная миграция смесей ДМСО и ДМС, к одинаковым опасным свойствам которых относятся нейротоксические эффекты [11], [12].

Однако в научной литературе до настоящего времени не были отражены вопросы оценки характера комбинированного токсического действия ДМСО и ДМС при совместном ингаляционном поступлении в организм человека, что затрудняет идентификацию их опасности для общественного здоровья. Качественная и количественная оценка токсикодинамики смесей ДМСО и ДМС относительно постоянного состава, специфики их влияния на организм в концентрациях, близких к реально встречающимся в зонах загрязнения атмосферного воздуха, требуют применения экспериментального подхода.

Целью настоящей работы являлось изучение в эксперименте на животных специфики проявлений нейротоксических эффектов подпороговых концентраций диметилсульфоксида и диметилсульфида, выделяющихся атмосферный воздух из объектов размещения отходов переработки сульфидных руд в составе двухкомпонентных смесей.

## Методы и принципы исследования

Комбинированное действие ДМСО и ДМС в составе двухкомпонентных смесей изучали на крысах-самцах линии Wistar, руководствовались методом «Оценка подострой токсичности при ингаляционном поступлении в 28-дневном исследовании». Животные, прошедшие карантин в течение 10 дней, содержались в однотипных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. В качестве испытуемых веществ использовали ДМСО, CAS № 67-68-5 и ДМС, CAS № 75-18-3. Создание испытуемых уровней концентраций данных веществ в стандартных 200-литровых затравочных камерах осуществляли с помощью ингалятора MED-121 (Китай). Для определения концентраций ДМСО и ДМС использовали газоанализатор «ГАНК-4» (Россия). Пробы воздуха отбирали из зоны дыхания животных с помощью пробоотборного зонда газоанализатора. Пределы основной относительной погрешности метода измерений составляют  $\pm 20\%$ .

Для изучения характера комбинированного действия, в 28-дневном подостром опыте испытаны 4-е смеси ДМСО и ДМС относительно постоянного состава, различающиеся по концентрациям компонентов, которые позволяли получить градации эффектов воздействия между пороговым и действующим уровнями (табл. 1).

Таблица 1 - Концентрации компонентов смесей ДМСО и ДМС в затравочных камерах при ингаляционных затравках животных 1, 2, 3 и 4-й опытных групп

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.1>

Концентрация	1 группа, мг/м <sup>3</sup>	2 группа, мг/м <sup>3</sup>	3 группа, мг/м <sup>3</sup>	4 группа, мг/м <sup>3</sup>
ДМСО (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	0,741 $\pm$ 0,1	0,398 $\pm$ 0,2	0,610 $\pm$ 0,05	0,09 $\pm$ 0,03

Концентрация	1 группа, мг/м <sup>3</sup>	2 группа, мг/м <sup>3</sup>	3 группа, мг/м <sup>3</sup>	4 группа, мг/м <sup>3</sup>
ДМС C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S	0,674±0,04	0,230±0,02	0,086±0,04	0,085±0,09

Примечание:  $M \pm m$

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с действующими нормативно-методическими и руководящими документами [13], директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, после одобрения этическим комитетом Новосибирского НИИ гигиены (протокол № 4 от 8 сентября 2022 г.). Клинические, инструментальные и лабораторные обследования животных осуществляли перед началом (фоновое обследование), на 14-й и 28-й дни эксперимента с помощью общепринятых и унифицированных методов [14]. Для оценки возбудимости ЦНС изучена динамика суммационно-порогового показателя (СПП) с помощью импульсного стимулятора ИСЭ-01 [15]. Эмоционально-поведенческие реакции животных — горизонтальную и вертикальную двигательную активность (ГДА и ВДА), эмоциональную активность (ЭА), груминга реакции определяли с помощью метода «Открытое поле» [16]. Перед началом затравок у крыс определены фоновые величины перечисленных показателей для установления физиологических уровней и равномерного распределения по группам. На 14 и 28-й дни после начала затравок измеряли массу тела животных, показатели возбудимости ЦНС и эмоционально-поведенческих реакций, гематологические и биохимические показатели крови, взятой из хвостовой вены [14]. Концентрации в сыворотке крови мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) измеряли на анализаторе биохимическом AU480 («Beckman Coulter», США) с использованием стандартных наборов. Статистическую обработку данных и построение графиков производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Основные результаты

Результаты изучения влияния 4-х целевых смесей ДМСО и ДМС на возбудимость центральной нервной системы (ЦНС) и эмоционально-поведенческие реакции подопытных животных на 14-й день ингаляционного воздействия представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Влияние смесей ДМСО и ДМС на возбудимость ЦНС и эмоционально-поведенческие реакции животных на 14-й день подострого эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.2>

Показатели	Группы подопытных животных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ГДА, у.е.	23,2 ± 1,0 *	25,5 ± 1,0	27,4 ± 1,0	27,9 ± 1,2
ВДА, у.е.	2,5 ± 0,6	3,2 ± 0,4	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,3
ЭА, у.е.	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,8	2,4 ± 0,2	3,5 ± 0,6
Груминг, у.е.	2,2 ± 0,9	4,6 ± 1,2	1,75 ± 0,9	2,75 ± 0,8
СПП, В	10,0 ± 0,3 **	8,5 ± 0,3	9,0 ± 0,3	8,8 ± 0,2

Примечание:  $M \pm m$ . ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ЭА – эмоциональная активность, груминг – груминга реакции, СПП – суммационно-пороговый показатель; \* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,01$

Видно, что в 1-й опытной группе, подвергавшейся максимальному ингаляционному воздействию ДМСО и ДМС, величина СПП достоверно выше уровню контроля (в 1,1 раза,  $p < 0,01$ ), что является признаком снижения возбудимости ЦНС. У животных 2-й, 3-й и 4-й опытных групп в этот срок подострого эксперимента значения СПП регистрировались достоверно ниже величины в 1-й опытной группе и не различались с контролем.

Полученное распределение величин СПП у подопытных животных подтверждает, что порог подострого ингаляционного действия смеси ДМСО и ДМС по влиянию на возбудимость ЦНС на 14-й день экспозиции близок к 16 величинам их гигиенических нормативов. Суммарные концентрации ДМСО и ДМС во 2, 3 и 4-й смесях, составляющие 6,9, 7,2 и 2,0 величин ОБУВ/ПДК, в стадии первичных реакций подострой интоксикации, в соответствии с зависимостью «концентрация-эффект», являются подпороговыми [21].

Из таблицы 3 видно, что на 28-й день экспозиции у животных 1-й опытной группы величины СПП существенно не отличались от значений в контроле, что объясняется формированием стадии адаптации подострой интоксикации [22].

Таблица 3 - Влияние смесей ДМСО и ДМС на возбудимость ЦНС и эмоционально-поведенческие реакции животных на 28-й день подострого эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.3>

Показатели	Группы подопытных животных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ГДА, у.е.	23,3 ± 1,7 **	20,7 ± 0,9 **	25,3 ± 0,6 *	30,5 ± 2,1
ВДА, у.е.	3,3 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,8 ± 1,5
ЭА, у.е.	2,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,4
Груминг, у.е.	11,3 ± 4,0	4,6 ± 1,5	9,0 ± 2,9	5,8 ± 2,6
СПП, В	9,6 ± 0,4	8,7 ± 1,0	9,4 ± 0,6	9,0 ± 0,4

Примечание:  $M \pm m$ . ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ЭА – эмоциональная активность, груминг – груминга реакции, СПП – суммационно-пороговый показатель; \* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,01$

У животных 2-й, 3-й и 4-й опытных групп в этот срок эксперимента статистических значимых различий с параллельным контролем в величинах СПП также не отмечалось (табл. 3). Нелинейный характер динамики изменения величин СПП в опытных группах в ходе 28-дневной экспозиции смесей ДМСО и ДМС представлен на рисунке 1.

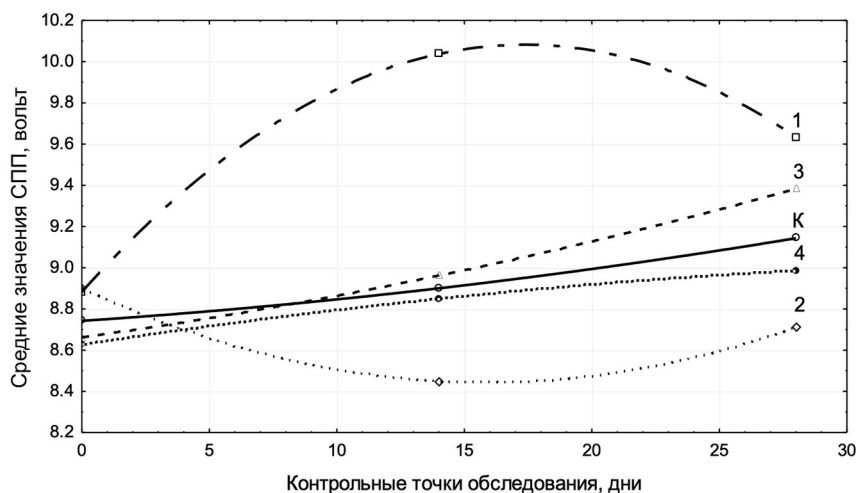


Рисунок 1 - Динамика СПП у животных 1, 2, 3 и 4-й опытных групп (1, 2, 3, 4) и контрольной группы (К) в различные сроки подострого опыта

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.4>

Одновременно с понижением возбудимости ЦНС, у животных 1-й опытной группы на 14-й день экспозиции 1-й смесью ДМСО и ДМС отмечено достоверное по отношению к уровню контроля снижение (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) величины ГДА (рис. 2).

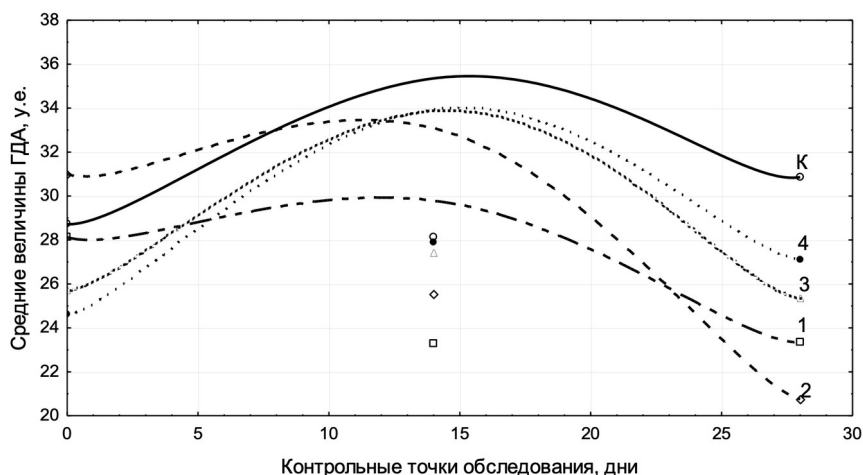


Рисунок 2 - Динамика средних величин горизонтальной двигательной активности у животных 1, 2, 3, 4-й опытных групп (1, 2, 3, 4) и контрольной группы (К) в различные сроки подострого опыта  
DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.5>

Выявленное угнетение активно-поисковой составляющей поведения крыс в стадии первичных реакций подострой интоксикации, соотносимое с понижением возбудимости ЦНС, демонстрирует специфику проявления нейротоксического эффекта при совместном присутствии в воздушной среде ДМСО и ДМС в концентрациях соответственно  $0,741 \pm 0,1$  и  $0,674 \pm 0,04$  мг/м<sup>3</sup> [23, С. 20]. Статистически значимых различий между величинами ГДА во 2-й, 3-й и 4-й группах и параллельном контроле не выявлено. Это позволяет рассматривать экспозицию менее концентрированных 2-й, 3-й и 4-й смесей ДМСО и ДМС на 14-й день ингаляционного воздействия в качестве подпороговой.

Вместе с тем, на 28-й день экспозиции выявляется достоверное по отношению к уровню контроля снижение величин ГДА не только в 1-й, но и 2-й и 3-й опытных группах (табл. 3). Это свидетельствует о накоплении нейротоксического эффекта в результате 28-дневного ингаляционного воздействия смесей ДМСО и ДМС в суммарных концентрациях, близких к семи нормативным величинам [13]. Статистическая обработка полученных данных показала отсутствие значимых различий в величинах ГДА во 2-й и 3-й опытных группах. Принимая во внимание сходные по силе эффекты воздействия 2-й и 3-й смесей, суммарные концентрации которых практически идентичны, двухкомпонентные смеси ДМСО и ДМС могут быть отнесены к смесям однородных веществ, к которым оправданно применение положения об изоаддитивности [17, С. 87]. В контексте токсикометрии, снижение величин ГДА во 2-й и 3-й опытных группах на 28-й день экспозиции указывает на функциональную кумуляцию ДМСО и ДМС, которая заключается в нарушении моторной функции ЦНС [24]. Следствием накопления вредного эффекта является понижение порога нейротоксического действия двухкомпонентных смесей. Вместе с тем, оценка динамики величин ВДА, эмоциональной активности и груминга реакции в опытных группах на 14-й и 28-й день эксперимента достоверных различий с уровнями в контрольной группе не обнаружила, что указывает на парциальность нарушений функций ЦНС (табл. 2-3).

Анализ биохимических анализов крови крыс 1-й опытной группы, подвергающихся максимальной экспозиции ДМСО и ДМС, на 14-й день подострого опыта показал снижение (в 1,3 раза,  $p < 0,01$ ) активности АЛТ по отношению к уровню контроля (табл. 4).

Таблица 4 - Влияние смесей ДМСО и ДМС на концентрации в сыворотке крови животных мочевины, АЛТ, АСТ и соотношение АСТ/АЛТ на 14-й день подострого опыта

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.6>

Группы животных	Величины показателей			
	МН, ммоль/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	АСТ/АЛТ, ед.
1-я опытная	13,9 $\pm$ 1,5	46,4 $\pm$ 2,6 **	108,1 $\pm$ 7,7	2,32 $\pm$ 0,07
2-я опытная	13,1 $\pm$ 1,0	52,9 $\pm$ 2,2	122,1 $\pm$ 8,2	2,31 $\pm$ 0,1
3-я опытная	10,5 $\pm$ 0,6	52,0 $\pm$ 7,3	119,1 $\pm$ 13,6	2,35 $\pm$ 0,1
4-я опытная	11,5 $\pm$ 0,9	55,6 $\pm$ 2,3	134,0 $\pm$ 9,2	2,41 $\pm$ 0,1
Контрольная	10,5 $\pm$ 0,9	60,0 $\pm$ 3,3	125,6 $\pm$ 8,4	2,12 $\pm$ 0,1

Примечание: М $\pm$ т. МН – мочевина крови, АЛТ – активность аланинаминотрансферазы, АСТ – активность аспаратаминотрансферазы, АСТ/АЛТ (соотношение активности АСТ/АЛТ, коэффициент де Ритуса); \* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,01$

При этом во 2-й, 3-й и 4-й опытных группах степень активности АЛТ существенно не отличалась от уровня контроля (табл. 4). Логично предположить, что ослабление активности АЛТ в результате ингаляционного воздействия 1-й смеси ДМСО и ДМС является признаком перестройки аминокислотного обмена, вызванной увеличением энерготрат экспонируемого организма [25, С. 8]. Это подтверждает напряжение механизмов, ответственных за развитие процесса адаптации биологической системы при экспозиции двухкомпонентной смеси ДМСО и ДМС в суммарной концентрации, близкой к порогу подострого действия [26]. Анализ динамики активности в крови крыс 1-й опытной группы АЛТ на 28-й день экспозиции обнаружил её дальнейшее (1,5-кратное,  $p < 0,05$ ) снижение по отношению к уровню контроля (табл. 5).

Таблица 5 - Влияние смесей ДМСО и ДМС на концентрации в сыворотке крови животных мочевины, АЛТ, АСТ и соотношение АСТ/АЛТ на 28-й день подострого опыта

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.7.5.7>

Группы животных	Величины показателей			
	МН, ммоль/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	АСТ/АЛТ, ед.
1-я опытная	17,9±3,2 *	41,6±7,1 *	124,0±19,8	2,84±0,3 *
2-я опытная	14,7±1,5	62,6±3,3	154,9±8,1	2,48±0,08 **
3-я опытная	13,4±0,7	43,4±3,8	98,4±8,2	2,30±0,1
4-я опытная	9,06±1,2	53,6±5,3	127,8±10,5	2,14±0,3
Контрольная	10,9±0,9	65,6±5,9	130,4±12,9	2,0±0,1

Примечание: М±т. МН – мочевина крови, АЛТ – активность аланинаминотрансферазы, АСТ – активность аспаратаминотрансферазы, АСТ/АЛТ (соотношение активности АСТ/АЛТ, коэффициент де Ритиса); \* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия от данных контрольной группы достоверны,  $p < 0,01$

Анализ активности в сыворотке крови АСТ на 14-й и 28-й дни эксперимента не выявил статистически значимых различий в уровнях у крыс опытных и контрольной групп. Вместе с тем, на 28-й день подострого опыта отмечено увеличение значений соотношения АСТ/АЛТ в 1-й и 2-й опытных группах, достоверное по отношению к величине в контроле (соответственно, в 1,4 раза,  $p < 0,05$  и 1,2 раза,  $p < 0,01$ ). Увеличение коэффициента де Ритиса у крыс является значимым маркером активации процессов обмена аминокислот и глюконеогенеза [25, С. 9]. В этом контексте является закономерным увеличение содержания в крови крыс 1-й опытной группы мочевины (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ), подтверждающее усиление катаболических процессов. Графический анализ показал, что тенденция к изменению содержания мочевины в крови животных опытных групп носит дозозависимый характер, вместе с тем не достигающий уровня значимости во 2-й, 3-й и 4-й группах.

### Обсуждение

В настоящее время постулируется, что изучение комбинированного токсического действия при совместном присутствии в атмосферном воздухе химических веществ, в том числе смесей постоянного состава, оправданно проводить на уровне и ниже максимальных недействующих концентраций отдельных компонентов [17, С. 87]. В связи с этим исследовалось комбинированное действие ДМСО и ДМС в 4-х концентрациях, являющихся, по данным литературы подпороговыми [11], [12]. Принимая во внимание преимущественное действие на центральную нервную систему, ДМСО и ДМС рассматривались как токсикологически сходные вещества [18]. Особенности экспериментальных проявлений нейротоксичности, состоящей в однотипном изменении у подопытных крыс показателей функционального состояния ЦНС, принимались за доказательства однородного действия, совпадение манифестированных эффектов смесей с идентичными суммарными значениями кратностей превышения нормативов — за однонаправленное (синергическое) действие [17, С. 88]. В качестве рабочей гипотезы принято предположение о том, что 2-я и 3-я смеси, имеющие примерно одинаковые суммарные значения кратностей превышения гигиенических нормативов в атмосферном воздухе ДМСО и ДМС, установленных соответственно на уровнях 0,1 и 0,08 мг/м<sup>3</sup>, являются качественно эквивалентными, компоненты которых взаимозаменяемы. В случае выявления различий в величинах эффектов, предполагалось введение коэффициента аддитивности К, определяющего величину отклонения от аддитивности: если  $K > 1$ , то комбинированное действие является более чем аддитивным, если  $K < 1$  — менее чем аддитивным [17, С. 86].

Сопоставление концентраций ДМСО и ДМС в 1-й смеси, равных соответственно 0,741±0,1 мг/м<sup>3</sup> и 0,674±0,04 мг/м<sup>3</sup>, со справочными (литературными) сведениями о порогах их хронического изолированного действия, представленных на уровнях соответственно 120 мг/м<sup>3</sup> и 26 мг/м<sup>3</sup> [19], [20, С. 210], давало основания полагать, что вредные эффекты от её воздействия могут возникать только в случае более чем аддитивного действия компонентов. Ещё в большей мере это предположение относится к концентрациям ДМСО и ДМС во 2-й, 3-й и 4-й смесях, установленных на уровнях существенно ниже порогов действия. Вместе с тем, снижение порога действия на заключительном этапе подострого опыта может определяться накоплением нейротоксического эффекта смесей ДМСО и ДМС, которое обозначается феноменом функциональной кумуляции [13]. В таком случае, значимым подтверждением порогового и надпорогового уровней воздействия смесей является усиление катаболизма

аминокислот и белков, за счёт которого обеспечиваются возрастающие энергетические потребности экспонируемого организма.

### Заключение

Таким образом, изучение комбинированного токсического действия ДМСО и ДМС в условиях 28-дневной экспозиции белых крыс-самцов подтвердило нейротоксическое действие двухкомпонентных смесей и более чем аддитивное действие ДМСО и ДМС при совместном присутствии в воздушной среде в концентрациях, близких к недействующим. В контексте настоящего исследования, суммарное значение кратностей превышения гигиенических нормативов ДМСО и ДМС в атмосферном воздухе, приближающееся к 7, может рассматриваться в качестве предварительной оценки порога хронического действия целевых двухкомпонентных смесей. При указанном фактическом и прогнозном уровнях загрязнения атмосферного воздуха смесью ДМСО и ДМС целесообразно проведение исследования причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием аэрогенного химического фактора.

Установление специфичности связи между обозначенным химическим фактором и нарушениями возбудимости ЦНС, эмоционально-поведенческих реакций у подопытных животных относится к решающим условиям при переносе знания с модели на объект исследования, которым является общественное здоровье. Одновременно, обнаруженные изменения диагностических тестов, отражающие характер ответа модельного организма на подострое ингаляционное воздействие смесей ДМСО и ДМС, представляют значимость в качестве одного из критериев оценки опасности спектра их фактических концентраций в атмосферном воздухе селитебных зон горнопромышленных районов и могут служить основой разработки технологии ранней диагностики вредных для здоровья эффектов в экспонируемых контингентах населения.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Маслобоев В.А. Оценка экологической опасности хранения отходов добычи и переработки медно-никелевых руд / В.А. Маслобоев, С.Г. Селезнев, Д.В. Макаров [и др.] // Физико-технические проблемы разработки полезных ископаемых. — 2014. — № 3. — С. 138–153.
2. Рафиков С.Ш. Влияние предприятий горнорудной промышленности на состояние окружающей среды и здоровье населения (обзор литературы) / С.Ш. Рафиков, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев [и др.] // Медицина труда и экология человека. — 2021. — № 3. — С. 62–75. — DOI: 10.24412/2411-3794-2021-10305.
3. Амосов П.В. Результаты оценки загрязнения атмосферы при пылении хвостохранилища (на базе трехмерного моделирования) / П.В. Амосов, А.А. Бакланов, В.А. Маслобоев // Известия вузов. Горный журнал. — 2017. — № 6. — С. 87–94.
4. Bortnikova S. Mechanisms of low-temperature vapor-gas streams formation from sulfide mine waste / S. Bortnikova, N. Yurkevich, A. Devyatova [et al.] // Science of the Total Environment. — 2019. — Vol. 647. — P. 411–419. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.024.
5. Bortnikova S. Gas transfer of metals during the destruction of efflorescent sulfates from the Belovo plant sulfide slag, Russia / S. Bortnikova, N. Abrosimova, N. Yurkevich [et al.] // Minerals. — 2019. — Vol. 9. — № 6. — 344 p. — DOI: 10.3390/min9060344.
6. Fortin D. Surface-mediated mineral development by bacteria / D. Fortin, F.G. Ferris, T.J. Beveridge // Geomicrobiology: Interactions between Microbes and Minerals. — Berlin, Boston : De Gruyter, 2018. — P. 161–180. — DOI: 10.1515/9781501509247-007.
7. Плюснин А.М. Сульфатные минеральные озера Западного Забайкалья: условия образования, химический состав воды и донных отложений / А.М. Плюснин, З.И. Хажеева, С.С. Санжанова [и др.] // Геология и геофизика. — 2020. — Т. 61. — № 8. — С. 1055–1073. — DOI: 10.15372/GiG2019154.
8. Бортникова С.Б. Перенос элементов в газоаэрозольной фазе из отходов Комсомольского золотоизвлекательного завода (Кемеровская обл.) / С.Б. Бортникова, А.Ю. Деятова, Е.П. Шевко [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. — 2016. — Т. 24. — № 1. — С. 11–22. — DOI: 10.15372/KhUR20160102.
9. Yurkevich N. Sulfur and nitrogen gases in the vapor streams from ore cyanidation wastes at a sharply continental climate, Western Siberia, Russia / N. Yurkevich, S. Bortnikova, N. Abrosimova [et al.] // Water, Air, & Soil Pollution. — 2019. — Vol. 230. — № 12. — 307 p. — DOI: 10.1007/s11270-019-4363-y.
10. Бортникова С.Б. Геохимия техногенных систем / С.Б. Бортникова, О.Л. Гаськова, Е.П. Бессонова. — Новосибирск : Академическое издательство «Гео», 2006. — 169 с.
11. Информационная карта «Диметилсульфид». — НИИЦ РПОХБВ ФБУН «ФГЦГ им Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 2025.
12. Информационная карта «Диметилсульфоксид». — НИИЦ РПОХБВ ФБУН «ФГЦГ им Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 2025.

13. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / И.В. Саноцкий. — Москва : Медицина, 1970. — 344 с.
14. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — Минск : Беларусь, 2003. — 464 с.
15. Сперанский С.В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента / С.В. Сперанский. — Новосибирск : Советский воин, 1975. — 28 с.
16. Балынина Е.С. Применение метода «открытого поля» в токсикологическом эксперименте / Е.С. Балынина // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1978. — № 11. — С. 56.
17. Жолдакова З.И. Методы оценки комбинированного действия веществ / З.И. Жолдакова, Н.В. Харчевникова, Р.А. Мамонов [и др.] // Гигиена и санитария. — 2012. — Т. 91. — № 2. — С. 86–89.
18. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures / Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. — Washington, 2000. — 210 p.
19. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Неорганические и элементоорганические соединения / под ред. Н.В. Лазарева. — Ленинград : Химия, 1977. — 608 с.
20. Мещакова Н.М. Оценка биологического действия диметилдисульфида с учетом специфических отдаленных эффектов / Н.М. Мещакова, В.В. Бенеманский // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2005. — № 40 (2). — С. 209–212.
21. Кацнельсон Б.А. Общая токсикология / Б.А. Кацнельсон. — Москва, 2002. — 608 с.
22. Копанев В.А. Метод вероятностной оценки токсического эффекта / В.А. Копанев, Э.Х. Гинзбург, В.Н. Семенова. — Новосибирск : Наука, 1998. — 126 с.
23. Гостюхина А.А. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления / А.А. Гостюхина, Т.А. Замощина, М.В. Светлик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 16–23. — DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-16-23.
24. Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических веществ / И.В. Саноцкий, И.П. Уланова. — Москва : Медицина, 1975. — 328 с.
25. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. — 2002. — № 8. — С. 3–10.
26. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. — Новосибирск : Наука, 1980. — 192 с.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Masloboev V.A. Ocenka ehkologicheskoy opasnosti khraneniya otkhodov dobychi i pererabotki medno-nikelevykh rud [Assessment of eco-hazard of copper-nickel ore mining and processing waste] / V.A. Masloboev, S.G. Seleznev, D.V. Makarov [et al.] // Fiziko-tekhnicheskie problemy razrabotki poleznykh iskopaemykh [Journal of Mining Science]. — 2014. — № 3. — P. 559–572. [in Russian]
2. Rafikov S.Sh. Vliyanie predpriyatij gornorudnoj promyshlennosti na sostoyanie okruzhayushchej sredy i zdorov'e naseleniya (obzor literatury) [The impact of the mining industry on the environmental and public health (literature review)] / S.Sh. Rafikov, R.A. Suleimanov, T.K. Valeev [et al.] // Medicina truda i ehkologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology]. — 2021. — № 3. — P. 62–75. — DOI: 10.24412/2411-3794-2021-10305. [in Russian]
3. Amosov P.V. Rezul'taty ocenki zagryazneniya atmosfery pri pylenii khvostokhranilishcha (na baze trekhmernogo modelirovaniya) [The results of the assessment of the atmosphere pollution under the tailing storages dusting (on the basis of 3d modeling)] / P.V. Amosov, A.A. Baklanov, V.A. Masloboev // Izvestiya vuzov. Gornyj zhurnal [News of Higher Educational Institutions. Mining Journal]. — 2017. — № 6. — P. 87–94. [in Russian]
4. Bortnikova S. Mechanisms of low-temperature vapor-gas streams formation from sulfide mine waste / S. Bortnikova, N. Yurkevich, A. Devyatova [et al.] // Science of the Total Environment. — 2019. — Vol. 647. — P. 411–419. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.024.
5. Bortnikova S. Gas transfer of metals during the destruction of efflorescent sulfates from the Belovo plant sulfide slag, Russia / S. Bortnikova, N. Abrosimova, N. Yurkevich [et al.] // Minerals. — 2019. — Vol. 9. — № 6. — 344 p. — DOI: 10.3390/min9060344.
6. Fortin D. Surface-mediated mineral development by bacteria / D. Fortin, F.G. Ferris, T.J. Beveridge // Geomicrobiology: Interactions between Microbes and Minerals. — Berlin, Boston : De Gruyter, 2018. — P. 161–180. — DOI: 10.1515/9781501509247-007.
7. Plyusnin A.M. Sul'fatnye mineral'nye ozera Zapadnogo Zabajkal'ya: usloviya obrazovaniya, khimicheskij sostav vody i donnykh otlozhenij [Sulfate mineral lakes of western transbaikalia: formation conditions and chemical composition of waters and bottom sediments] / A.M. Plyusnin, Z.I. Khazheeva, S.S. Sanzhanova [et al.] // Geologiya i geofizika [Russian Geology and Geophysics]. — 2020. — Vol. 61. — № 8. — P. 858–873. — DOI: 10.15372/GiG2019154. [in Russian]
8. Bortnikova S.B. Perenos ehlementov v gazoerozol'noj faze iz otvalov Komsomol'skogo zolotoizvlekatel'nogo zavoda (Kemerovskaya obl.) [Element transfer in the gas-aerosol phase from the waste pile of the komsomolsk gold recovery plant (Kemerovo region)] / S.B. Bortnikova, A.Yu. Devyatova, E.P. Shevko [et al.] // Khimiya v interesakh ustojchivogo razvitiya [Chemistry for Sustainable Development]. — 2016. — Vol. 24. — № 1. — P. 11–22. — DOI: 10.15372/KhUR20160102. [in Russian]
9. Yurkevich N. Sulfur and nitrogen gases in the vapor streams from ore cyanidation wastes at a sharply continental climate, Western Siberia, Russia / N. Yurkevich, S. Bortnikova, N. Abrosimova [et al.] // Water, Air, & Soil Pollution. — 2019. — Vol. 230. — № 12. — 307 p. — DOI: 10.1007/s11270-019-4363-y.
10. Bortnikova S.B. Geokhimiya tekhnogennykh sistem [Geochemistry of technogenic systems] / S.B. Bortnikova, O.L. Gaskova, E.P. Bessonova. — Novosibirsk : Academic Publishing House "Geo", 2006. — 169 p. [in Russian]

11. Informacionnaya karta "Dimetilsul'fid" [Information card "Dimethyl sulfide"]. — NIAC RPOKhBV FBUN "FGCG named after F.F. Erisman" of Rospotrebnadzor, 2025. [in Russian]
12. Informacionnaya karta "Dimetilsul'foksid" [Information card "Dimethyl sulfoxide"]. — NIAC RPOKhBV FBUN "FGCG named after F.F. Erisman" of Rospotrebnadzor, 2025. [in Russian]
13. Sanotsky I.V. Metody opredeleniya toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv (toksikometriya) [Methods for determining the toxicity and danger of chemical substances (toxicometry)] / I.V. Sanotsky. — Moscow : Meditsina, 1970. — 344 p. [in Russian]
14. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoj laboratornoj diagnostike [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics] / V.S. Kamyshnikov. — Minsk : Belarus', 2003. — 464 p. [in Russian]
15. Speransky S.V. Opredelenie summacionno-porogovogo pokazatelya (SPP) pri razlichnykh formakh toksikologicheskogo ehksperimenta [Determination of the summation threshold index (STI) in various forms of toxicological experiment] / S.V. Speransky. — Novosibirsk : Sovetsky voin, 1975. — 28 p. [in Russian]
16. Balynina E.S. Primenenie metoda "otkrytogo polya" v toksikologicheskom ehksperimente [Application of the "open field" method in a toxicological experiment] / E.S. Balynina // Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya [Occupational Hygiene and Occupational Diseases]. — 1978. — № 11. — P. 56. [in Russian]
17. Zholdakova Z.I. Metody ocenki kombinirovannogo dejstviya veshchestv [Methods for estimating the combined effect of substances] / Z.I. Zholdakova, N.V. Kharchevnikova, R.A. Mamonov [et al.] // Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]. — 2012. — Vol. 91. — № 2. — P. 86–89. [in Russian]
18. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures / Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. — Washington, 2000. — 210 p.
19. Vrednye veshchestva v promyshlennosti. Spravochnik dlya khimikov, inzhenerov i vrachej. Neorganicheskie i ehlementorganicheskie soedineniya [Harmful substances in industry. Handbook for chemists, engineers and doctors. Inorganic and organoelement compounds] / edited by N.V. Lazarev. — Leningrad : Khimiya, 1977. — 608 p. [in Russian]
20. Meshchakova N.M. Ocenka biologicheskogo dejstviya dimetildisul'fida s uchetom specificheskikh otvalenennykh ehffektov [Biological influence assessment of dimethyldisulfide taking into account specific postponed effects] / N.M. Meshchakova, V.V. Benemansky // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS]. — 2005. — № 40 (2). — P. 209–212. [in Russian]
21. Katsnelson B.A. Obshhaya toksikologiya [General toxicology] / B.A. Katsnelson. — Moscow, 2002. — 608 p. [in Russian]
22. Kopanev V.A. Metod veroyatnostnoj ocenki toksicheskogo ehffekta [Method of probabilistic assessment of toxic effect] / V.A. Kopanev, E.Kh. Ginzburg, V.N. Semenova. — Novosibirsk : Nauka, 1998. — 126 p. [in Russian]
23. Gostyukhina A.A. Povedencheskaya aktivnost' krysa v "otkrytom pole" posle svetovoj ili temnovoj deprivacii i fizicheskogo pereutomleniya [Behavioral activity of rats in the "open field" after the light and dark deprivation and physical exhaustion] / A.A. Gostyukhina, T.A. Zamoshchina, M.V. Svetlik [et al.] // Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]. — 2016. — Vol. 15. — № 3. — P. 16–23. — DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-16-23. [in Russian]
24. Sanotsky I.V. Kriterii vrednosti v gigiene i toksikologii pri ocenke opasnosti khimicheskikh veshchestv [Harmfulness criteria in hygiene and toxicology when assessing the danger of chemical substances] / I.V. Sanotsky, I.P. Ulanova. — Moscow : Meditsina, 1975. — 328 p. [in Russian]
25. Rosly I.M. Fermentemiya – adaptivnyj mekhanizm ili marker citoliza? [Fermentemia – an adaptive mechanism or a marker of cytolysis?] / I.M. Rosly, S.V. Abramov, V.I. Pokrovsky // Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. — 2002. — № 8. — P. 3–10. [in Russian]
26. Kaznacheev V.P. Sovremennye aspekty adaptacii [Modern aspects of adaptation] / V.P. Kaznacheev. — Novosibirsk : Nauka, 1980. — 192 p. [in Russian]