ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review

Научно-практический журнал

Издается с июля 1993 года, выходит 1 раз в 2 месяца

№4 (133), **2015**

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Г.А. Софронов
ПЕТЕРБУРГСКАЯ (ЛЕНИГРАДСКАЯ) ШКОЛА ТОКСИКОЛОГИИ: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ 2

В.В. Шилов, С.А. Сюрин
ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ЭЛЕКТРОЛИЗНОГО ПЕРЕДЕЛА НИКЕЛЯ..... 6

Е.В. Зибарев, С.М. Никонова, В.П. Чащин, В.В. Шилов, Д. Эллингсен, И. Томассен, В.Н. Федоров, В.И. Масалова
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ МАРГАНЦЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТЕСТОВ 12

А.А. Дударев, Е.В. Душкина, Ю.Н. Сладкова, Д.В. Бурова, И.В. Гущин, Л.В. Талыкова, А.Н. Никанов, Л.А. Лукичева
СТОЙКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАГРЯЗНИТЕЛИ (СОЗ) В МЕСТНЫХ ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ПЕЧЕНГСКОГО РАЙОНА МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ 18

В.В. Шилов, М.А. Юдин, Т.В. Щербаков, О.А. Беличенко
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПЛАЗМИД НА МОДЕЛИ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МАЛАТИОНОМ 26

Д.А. Халютин, Т.С. Соловьёва, В.С. Чирский, В.Л. Рейнюк, А.Е. Антушевич, А.Н. Гребенюк
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 31

О.А. Кузнецов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, И.В. Неженцева, Д.В. Баранов
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТАДОНОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ПОЗИЦИОННОГО СДАВЛЕНИЯ И СИСТЕМНОГО РАБДОМИОЛИЗА..... 38

□ «Из практики»

В.В. Шилов, В.А. Лукин, В.Е. Савелло, Л.П. Пивоварова, А.М. Антонова, В.А. Кашуро, Р.К. Глушков, О.Э. Заев
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ РТУТИ С СУИЦИДНОЙ ЦЕЛЬЮ..... 44

□ Юбилейные даты 49

Е.Ю. Бонитенко, М.Б. Иванов, И.А. Шабунова, В.А. Баринов, А.Н. Петров
80 ЛЕТ ИНСТИТУТУ ТОКСИКОЛОГИИ – ФЕДЕРАЛЬНОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ БЮДЖЕТНОМУ УЧРЕЖДЕНИЮ НАУКИ ФМБА РОССИИ..... 49

Юбилей А.Н. Петрова. 59

□ «Съезды и конференции»

РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСИКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ» 60

G.A. Sofronov
SAINT PETERSBURG (LENINGRAD) SCHOOL OF TOXICOLOGY: FROM THE ORIGINS TO THE PRESENT..... 2

V.V. Shilov, S.A. Syurin
INFLUENCE OF HARMFUL OCCUPATIONAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN ELECTROLYTIC NICKEL PRODUCTION WORKERS..... 6

E.V. Zibarev, S.M. Nikonova, V.P. Chashhin, V.V. Shilov, D. Ellingsen, Y. Tomassen, V.N. Fedorov, V.I. Masalova
DIAGNOSIS TRAITS OF CHRONIC MANGANISM DEFINED BY NEUROBEHAVIORAL TESTS 12

A.A. Dudarev, E.V. Dushkina, Y.N. Sladkova, D.V. Burova, I.V. Gushchin, L.V. Talykova, A.N. Nikanov, L.A. Lukicheva
PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPS) IN LOCAL FOOD IN THE PECHENGA DISTRICT OF THE MURMANSK REGION..... 18

V.V. Shilov, M.A. Judin, T.V. Shherbakov, O.A. Belichenko
STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT PLASMIDS IN A NEUROPATHY MODEL AT POISONING WITH MALATHION..... 26

D.A. Halyutin, T.S. Solovyeva, V.S. Czerski, V.L. Reiniuk, A.E. Antushevich, A.N. Grebenyuk
MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE ACTION OF PEPTIDE DRUGS AT ACUTE POISONING WITH ETHYL ALCOHOL IN EXPERIMENT..... 31

O.A. Kuznetsov, A.N. Lodyagin, B.V. Batocyrenov, I.V. Nezhenceva, D.V. Baranov
FEATURES OF CLINICAL COURSE OF ACUTE METHADONE POISONING, COMPLICATED WITH ACUTE COMPARTMENT SYNDROME AND SYSTEMIC RHABDOMYOLYSIS..... 38

□ «Case reports»

V.V. Shilov, V.A. Lukin, V.E. Savello, L.P. Pivovarova, A.M. Antonova, V.A. Kashyro, R.K. Glushkov, O.E. Zaev
CLINICAL FOLLOW-UP OF A PATIENT AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF ELEMENTAL MERCURY WITH SUICIDAL PURPOSE 44

□ Anniversaries..... 49

E.Ju. Bonitenko, M.B. Ivanov, I.A. Shabunova, V.A. Barinov, A.N. Petrov
80 YEARS OF THE INSTITUTE OF TOXICOLOGY – FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION OF SCIENCE OF THE FMBA OF RUSSIA..... 49

Anniversary A.N. Petrov. 59

□ «Congresses and conferences»

RUSSIAN SCIENTIFIC CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS IN TOXICOLOGY AND RADIOBIOLOGY» 60

УДК 001.8 : 615.9

ПЕТЕРБУРГСКАЯ (ЛЕНИГРАДСКАЯ) ШКОЛА ТОКСИКОЛОГИИ: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ

Г.А. Софронов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлен краткий очерк о становлении и развитии токсикологии в Санкт-Петербурге (Ленинграде).

Ключевые слова: *токсикология, научные школы, исследовательские центры, кафедры.*

Начало формирования современной токсикологии следует отнести к середине XIX века [1]. Этому способствовали успехи аналитической химии (аналитической токсикологии) и все более укреплявшийся в теоретической медицине экпериментальный метод. Именно в то время появились фундаментальные исследования французских ученых Франсуа Мажанди и его ученика Клода Бернара по выяснению механизма действия стрихнина, цианидов, кураре, угарного газа и прочих[2].

Примерно в эти годы происходило становление токсикологии в России. В XIX веке наиболее интенсивно отечественная токсикология развивалась в Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии в Санкт-Петербурге. Судебная медицина и фармакология были тогда, пожалуй, основными донорами идей, наблюдений и фактов для формирования научных основ нарождающейся токсикологии. Так, например, в вышедшем в 1829 году в Санкт-Петербурге «Наставление врачам при судебном осмотре и вскрытии мертвых тел» содержались главы «Об исследовании отравлений» и «О противодействующих средствах, употребляемых для открытия ядов». Они были составлены на основе труда А.П.Нелюбина – профессора кафедры фармации и фармакологии Императорской Медико-хирургической академии (ИМХА) – «Правила для руководства судебного врача при исследовании отравлений с присовокуплением судебно-медицинских таблиц о ядах».

В первом отечественном руководстве по судебной медицине «Краткое изложение судебной медицины для академического практического употребления» (1832), автором которого был профессор С.А. Громов, руководивший кафедрой судебной медицины ИМХА с 1806 по 1837 г., уже были представлены классификация ядов, описания клинической картины отравлений мышьяком, синильной кислотой, опием и др., а также методы обнаружения ядов.

Начало экспериментальной токсикологии в России связывают с именем профессора Е.В. Пеликана (заведовал кафедрой судебной медицины ИМХА в 1852-1857 г.г.). Одним из первых он стал применять эксперименты на животных для изучения механизма действия ядов, в частности, кураре и стрихнина. В 1854 г. Е.В. Пеликан опубликовал работу «Опыт применения современных физико-химических исследований к учению о ядах». В ней даны определения понятия «яд», классификация, механизмы действия, «метаморфоз» ядов в организме. Для той поры исследования Е.В. Пеликана были пионерскими и по времени они совпали с работами уже упоминавшихся Франсуа Мажанди и Клода Бенара.

Дальнейшее развитие токсикологии в МХА связано с именами И.М. Сорокина, Д.П. Косоротова, а также Н.П. Кравнова. В переиздававшимся 14 раз руководстве «Основы фармакологии»[3] Н.П. Кравнов рассматривает токсикологические проблемы с позиций фармакологии, в частности, «поведение» ядов в организме: поступление, фазы действия в организме, превращения и выведение. Он внес огромный вклад в такие фундаментальные понятия, как связь между структурой, пространственной конфигурацией химических веществ и их физиологической активностью, зависи-

Софронов Генрих Александрович (Sofronov Genrikh Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки, директор ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, iem@iemrams.ru

мость реакций организма от дозы (концентрации) вещества, комбинированном действие химических соединений [4].

В начале XX в. мощным стимулом развития токсикологических изысканий послужил бурный рост химической промышленности, особенно, в Германии. Именно в Германии было положено начало военной химии и создано химическое оружие. Немцы первыми применили его против англо-французских войск (22 апреля 1915 г.) в ходе Первой мировой войны.

Для истории науки существенно, что военная токсикология, параллельно военной химии, стремительно прогрессировала со времен Первой мировой войны. Необходимость создания для целей зашиты эффективных противоядий (антидотов) потребовала выяснения биохимических (молекулярных) механизмов токсических эффектов отравляющих веществ и на многие десятилетия определила направления исследований многих научных коллективов в промышленно развитых странах.

Первым учреждением в России, предназначенным для координации научных исследований по разработке средств противохимической защиты был созданный в Петрограде Военно-Химический комитет (1915). Ответственным за вопросы санитарно-химической защиты в Комитете был назначен профессор Военно-медицинской академии Г.В.Хлопин. Позднее к работе были привлечены научные коллективы, возглавляемые Н.П.Кравковым, В.И.Глинчиковым (Военно-медицинская академия) и А.А.Лихачевым (Женский медицинский институт).

В конечном счете в Петрограде (Ленинграде) сложилась наиболее авторитетная отечественная научная школа в области военной токсикологии. В разные годы проблемами военной токсикологии занимались С.В.Аничков, В.М.Карасик, Н.Н.Савицкий, Б.И.Предтеченский, Н.В.Лазарев, М.Я.Михельсон, С.Н.Голиков, С.С.Крылов, С.И.Локтионов, В.И.Розенгарт, Л.А.Тиунов, Н.В.Саватеев, Р.С.Рыболовлев, Г.И.Мильштейн, Г.А.Софронов, М.Б.Предтеченский, С.Д.Заугольников, И.И.Барышников, А.Н.Петров и многие другие известные ученые.

Оценивая в самом общем виде роль военной токсикологии в развитии токсикологии как науки, нужно отметить прежде всего вклад в становление и формирование таких ее разделов и направлений как токсикометрия чрезвычайно токсичных химических веществ, молекулярная (биохимическая) токсикология, сравнительная и клиническая токсикология. Опыт военных токсикологов широко использовался при решении теоретических и практических токсикологических проблем крупномасштабных химических аварий и катастроф нового времени.

Техническая революция, в частности, в сфере химического производства породила проблему принципиально новых – профессиональных болезней человека. Соответственно, в 20-е годы прошлого столетия в нашей стране формируется новое направление в токсикологии – промышленная токсикология. Основоположниками промышленной токсикологии стали Н.С.Правдин (в Москве) и Н.В.Лазарев в Ленинграде. В работе «Общие основы промышленной токсикологии» Н.В.Лазарев теоретически и экспериментально обосновал систему принципов и методических приемов регламентирования вредного действия токсичных химических веществ на производстве [5]. Он внес огромный вклад в общую токсикологию, создав теорию неэлектролитного действия химических веществ и «биолого-физико-химическую» классификацию органических соединений. Проведя огромную аналитическую работу, Н.В.Лазарев сформировал принципы систематизации химических веществ, обладающей предсказательной способностью. Перу Н.В.Лазарева принадлежит классический труд «Вредные вещества в промышленности», переиздававшийся с дополнениями 7 раз. Наконец, Н.В. Лазарев один из первых в мире привлек внимание общественности к глобальным проблемам химических загрязнений, выступив с монографией «Введение в геогигиену»[6]. Н.В.Лазарева по праву называют выдающимся химиобиологом современности [7].

В начале 60-х годов XX века в СССР организационно сформировалась клиническая токсикология. Почти одновременно в Москве в Институте скорой помощи имени Н.В. Склифосовского и в Ленинграде в Военно-медицинской академии на кафедре военно-полевой терапии (руководитель в те годы профессор Е.Б. Закржевский), а также в больнице скорой помощи создаются центры лечения острых химических отравлений. В Москве организатором и многолетним бессменным руководителем центра был академик Е.А.Лужников; в Ленинграде в Военно-медицинской академии- Е.Б. Закржевский и Е.А.Мошкин, в больнице скорой помощи- В.М.Бучко. Позже из больницы скорой помощи центр переместился и получил современное развитие в Ленинградском НИИ скорой помощи имени И.И.Джанелидзе. В Военно-медицинской академии проблемами клинической токсикологии в разные годы занимались Е.Б.Закржевский, Е.А.Мошкин, Е.В. Гембицкий, А.Е.Сосюкин, Ю.Ю.Бонитеко, С.Г.Щербак. В Институте скорой по-

мощи – В.М. Бучко, Г.А. Ливанов, В.В. Шилов, А.Г. Софронов.

В дореволюционной России, в Советском Союзе и в настоящее время в северной столице были сосредоточены крупные токсикологические исследовательские центры и кафедры в ВУЗах. Как уже отмечалось, они создавались в ответ на соответствующие вызовы, решали масштабные производственные и оборонные задачи на основе фундаментальных научных исследований. Одновременно формировались крупные научные школы, получившие признание в нашей стране и за рубежом. Сказать обо всех в кратком обзоре невозможно, тем более, что исторический период развития современной токсикологии составляет без малого 200 лет. Тем не менее нельзя не упомянуть наиболее значимые творческие коллективы.

Флагманом теоретической, фундаментальной токсикологии был и остается Институт токсикологии (ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», директор профессор Е.Ю. Бонитенко). Здесь сформировалась широко известная научная школа С.В. Аничкова и С.Н. Голикова, яркими представителями которой являются В.М. Карасик, С.С.Вайль, Н.А. Харазов, В.И. Розенгарт, С.Г. Кузнецов, С.И. Локтионов, С.С. Крылов, А.Н. Петров [8].

Другой токсикологический исследовательский центр, отметивший в прошлом году 90-летие со дня основания, Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, ранее Ленинградский институт по изучению профессиональных заболеваний(директор профессор В.В.Шилов) прославлен трудами его выдающихся сотрудников: Н.В. Лазарева, В.А. Филова, И.Д. Гадаскиной, А.А. Голубева, Н.А. Толоконцева, Г.И. Сидорина. В институте создавались научные основы промышленной токсикологии и клинической практики профессиональных заболеваний. Отметим, что на работах ученых Института в СССР воспитывалось не одно поколение токсикологов. Достаточно, в частности, сослаться на монографию А.А. Голубева, Е.И. Люблиной, Н.А. Толоконцева и В.А. Филова «Количественная токсикология»(1973), бывшей многие годы настольной книгой специалистов разных направлений токсикологической науки.

В 1962 году в Ленинграде был создан Филиал №3 Института биофизики, переименованный в 1984 году в НИИ гигиены и профпатологии Минздрава СССР. Основные задачи, которые был призван решать новый научный коллектив, касались проблем медико-биологической оценки опасных химических веществ, используемых в химической промышленности, в том числе в ее оборонных отраслях.

Ныне это крупное научное учреждение – Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства (директор профессор В.Р. Рембовский). По-прежнему в Институте сохранено ведущее направление научных исследований – фундаментальная разработка медико-биологических основ и научно-практических программ обеспечения безопасности для персонала и населения опасных и особо опасных химических производств. Решение столь ответственных заданий достигается в Институте посредством осуществления масштабных исследовательских проектов с использованием современных возможностей изучения глубинных закономерностей взаимодействия токсичных химических веществ с живыми организмами, начиная с молекулярного и субмолекулярного уровней вплоть до популяционного. Последнее обстоятельство (популяционные исследования) обеспечило Институту лидерство в некоторых актуальных разделах экологической токсикологии. Широкую известность получили работы ученых Института: С.Д. Заугольникова, И.И. Барышникова, А.О. Лойта, Ю.И. Мусийчука и В.Р. Рембовского.

Было бы крайне несправедливо не сказать об удивительно продуктивной научно-исследовательской работе Лаборатории корабельной токсикологии 1-го Военно-морского института. Решая сугубо прикладные санитарно-гигиенические и токсикологические проблемы обитаемости на кораблях личного состава Военно-морского флота, сотрудники лаборатории внесли весомый вклад в теоретическую токсикологию, в частности, в такие ее разделы как токсикокинетика ксенобиотиков в организме животных и человека, разработка аварийных регламентов токсичных химических веществ и другие.. Здесь трудились отечественные классики в области токсикологии М.С. Беленький, Н.В. Саватеев, Л.А. Тиунов.

Исключительно важную главу в истории развития токсикологии в Санкт-Петербурге (Ленинграде) составляет образовательная деятельность. Кафедра токсикологии, а также военно-полевой терапии в Военно-медицинской академии, кафедра токсикологии в Военно-морской медицинской академии, курс токсикологии в 1-ом Ленинградском медицинском институте имени И.П. Павлова, кафедра профессиональных болезней в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте имени И.И. Мечникова многие годы обеспечивали подготовку специалистов-ток-

сикологов не только для нашей страны, но и многих зарубежных государств.

В Военно-медицинской академии и Военно-морской медицинской академии работали известные отечественные ученые токсикологи Н.Н. Савицкий, В.А. Виноградов-Волжинский, Б.И. Предтеченский, В.М. Рожков, Б.Д. Ивановский, Р.Г.Имангулов, Н.В. Саватеев, Г.А. Софронов, А.Е. Сосюкин, С.А. Куценко, М.Н. Линючев, П.П. Лихушин.

На кафедрах Военно-медицинской академии, в научно-исследовательских подразделениях учебный процесс всегда сочетался с научной работой. Как уже отмечалось, исследования касались вопросов общей (экспериментальной), военной, корабельной, а также клинической токсикологии. Такая особенность академической научной школы обеспечила ее высокий профессиональный уровень и постоянное развитие. Поразительно, но вполне объяснимо, что сегодня все крупные научно-исследовательские учреждения токсикологического профиля в Петербурге возглавляют воспитанники Военно-медицинской академии: Е.Ю. Бонитенко – Институт токсикологии, В.Р. Рембовский – Институт гигиены, профпатологии и экологии человека, В.В. Шилов – Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, С.В.Ченур – Научно-исследовательский и испытательный институт военной медицины, А.Г. Софронов – отдел клинической токсикологии в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе.

В 1-м Ленинградском медицинском институте (ныне 1-й Санкт-Петербургский медицинский университет имени И.П. Павлова) яркий след оставил выдающийся отечественный фармаколог и токсиколог профессор М.Я. Михельсон, а в Санитарно-гигиеническом институте(ныне Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова) академик В.Г. Артамонова.

Завершая краткий очерк истории развития токсикологии в Санкт-Петербурге (Ленинграде), отмечу очевидный ренессанс токсикологической науки в России. Причиной тому служат возрождающаяся отечественная промышленность и сельское хозяйство, глобальные опасности химических загрязнений и новые технические исследовательские возможности фундаментальной науки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Софронов Г.А.* Введение в токсикологию. В кн.: Курляндский Б.А., Филов В.А. (ред.) Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – с.12-31.
2. *Бернар К.* Физиологический анализ свойств мышечной и нервной систем с помощью кураре. – В кн.: М.Я.Михельсон (составитель) Теория химической передачи нервного импульса (этапы развития). – Л., 1981. – с.2-7.
3. *Кравков Н.П.* Основы фармакологии.Ч.1, изд.13-е. – М. – Л., 1930. – с.23.
4. *Шабанов П.Д.,* Н.П.Кравков в Военно-медицинской академии. – СПб.: Art-Xpress, 2015. – 256 с.
5. *Лазарев Н.В.* Общие основы промышленной токсикологии. – М. – Л., 1938. – 388 с.
6. Лазарев Н.В. Введение в геогигиену. – М. – Л., 1966. – 323 с.
7. *Филов В.А., Куляндский Б.А. Н.В.* Лазарев – выдающийся ученый – химиобиолог// Токсикологический вестник. – 1995. – №5. – с.2-6.
8. *Нечипоренко С.П., Бонитенко Е.Ю., Петров А.Н.* (ред.) Федеральное государственное учреждение науки Институт токсикологии. 80 лет. – СПб.: ЭЛБН-СПб, 2015. – 176 с.

REFERENCES:

1. *Sofronov G. A.* Introduction to toxicology. In book: Kurlyandsky B. A., Filov V.A. (edition). General toxicology. – M.: Medicine, 2002. – page 12-31(in Russian).
2. *Bernard C.* Fiziologichesky the analysis of properties of muscular and nervous systems by means of a curare. – In book: M. Ja. Michelson (originator) Teoriya of chemical transfer of a nervous impulse (development stages). – L., 1981. – page 2-7 (in Russian).
3. *Kravkov N. P.* Fundamentals of pharmacology. P.1, the изд.13th-e. – M – L., 1930. – page 23 (in Russian)..
4. *Shabanov P.D.,* N.P.Kravkov in Army medical college. – SPb.: Art-Xpress, 2015. – 256 pages (in Russian).
5. *Lazarev N. V.* General fundamentals of industrial toxicology. – M – L., 1938. – 388 pages (in Russian).
6. *Lazarev N. V.* Introduction to geohygiene. – M – L., 1966. – 323 pages (in Russian).
7. *Filov V.A., Kulyandsky B. A. N. V.* Lazarev – the outstanding scientist – химиобиолог//the Toxicological messenger. – 1995. – No. 5. – page 2-6 (in Russian)..
8. *Nechiporenko S.P., Bonitenko E.Yu., Petrov A.N.* (edition). Federal state institution of science Institute of toxicology. 80 years. – SPb.: ELBN-SPb, 2015. – 176 pages (in Russian).

G.A. Sofronov

SAINT PETERSBURG (LENINGRAD) SCHOOL OF TOXICOLOGY: FROM THE ORIGINS TO THE PRESENT

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

A short sketch of the establishment and development of toxicology in St.Petersburg (Leningrad) is presented.
Keywords: *toxicology, scientific schools, research centers*

Материал поступил в редакцию 11 августа 2015 г.

УДК 546.74 : 613.6

ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ЭЛЕКТРОЛИЗНОГО ПЕРЕДЕЛА НИКЕЛЯ

В.В. Шилов, С.А. Сюрин

Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования заключалась в изучении влияния вредных производственных факторов электролизного производства никеля на состояние респираторного здоровья 1530 работников никелевой промышленности. Установлено, что пятая часть работников входит в группу риска формирования хронических бронхолегочных заболеваний (ХБЛЗ). Также почти у пятой части обследованных лиц имеются клинически сформированные ХБЛЗ, среди которых наиболее распространены хронический бронхит (12%) и токсический пневмосклероз (6%). Наиболее высокий риск развития хронического бронхита отмечается у экспонированных групп работников: электролизники (ОР=1,87), аппаратчики-гидрометаллурги (ОР=1,55), слесари-ремонтники (ОР=1,55). Патогенетические механизмы, определяющие развитие у работников никелевой промышленности той или иной нозологической формы ХБЛЗ (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, токсический пневмосклероз) требуют дальнейшего изучения. Сделан вывод о необходимости совершенствования системы технических и медицинских мер профилактики ХБЛЗ у работников никелевой промышленности.

***Ключевые слова**: аэрозоли соединений никеля, бронхолегочные заболевания, работники никелевой промышленности.*

Введение. Экспериментальными исследованиями установлено, что аэрозоли соединений никеля обладают выраженным действием на ткани дыхательных путей и легких, приводя к развитию дистрофических, воспалительных и злокачественных процессов [1, 2]. Данные гигиенических и клинических наблюдений показывают высокий риск развития у работников никелевой промышленности, в том числе, цехов электролиза никеля, хронических бронхолегочных заболеваний (ХБЛЗ), что связывается, прежде всего, с загрязнением воздуха рабочих зон соединениями никеля [3, 4, 5]. Повышенное внимание именно к ХБЛЗ определяется тем, что в последние годы их доля в общей структуре профессиональной патологии у данной категории работников в Российской Федерации достигает 70-75% [6]. Углубление знаний об этиологической значимости в развитии заболеваний органов дыхания вредных производственных факторов (ВПФ), особенностях ранних клинико-функциональных проявлений различных нозологических форм ХБЛЗ представляется важным условием эффективной профилактики нарушений здоровья у работников никелевой промышленности.

Цель исследования заключалась в изучении влияния ВПФ электролизного производства никеля на состояние респираторного здоровья работников никелевой промышленности.

Материалы и методы исследования. Изучены данные углубленного медицинского осмотра 1028 работников цехов электролиза никеля и 502 работников вспомогательных цехов Кольской горно-металлургической компании. Программа исследований включала анализ профессионального маршрута, клинический осмотр, спирографию, тест с бронхолитическим препаратом, рентгенографию (флюорографию) органов грудной клетки. При исследовании функции внешнего дыхания определялись объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ). Для оценки кли-

***Шилов Виктор Васильевич (Shilov Victor Vasilevich)**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vshilov@inbox.ru*
***Сюрин Сергей Алексеевич (Syurin Sergei Alexeevich)**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела гигиены ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, kola.reslab@mail.ru*

нических данных применялась балльная система: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – умеренная выраженность, 2 балла – значительная выраженность признака.

Диагностика хронического бронхита (ХБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) проводилась в соответствии с общепринятыми международными, а токсического пневмосклероза (ТП) – отечественными критериями [7, 8, 9]. В «группу риска развития ХБЛЗ» включались лица с отдельными признаками респираторной патологии, недостаточными для установления диагноза какого-либо ХБЛЗ. «Здоровыми» считались лица, не имевшие клинических, функциональных и рентгенологических признаков ХБЛЗ. Оценка условий труда проведена с учетом его тяжести, параметров микроклимата рабочих мест, характера воздействия физических и химических факторов [10].

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программного обеспечения MicroSoft Excel 2007 и программы Epi Info, v. 6.04d с определением t-критерия Стьюдента, критерия согласия χ^2, относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Числовые данные представлены в виде среднего математического и стандартной ошибки (M±m). Различия показателей считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам гигиенических исследований основным ВПФ при гидрометаллургическом переделе никеля являются гидроаэрозоли солей никеля (преимущественно сернокислых и хлористых), а ингаляционный путь – основным путем их поступления в организм. Среднесменные уровни соединений никеля в воздухе рабочих помещений в электролизном отделении превышают ПДК в 9,6 раза, в гидрометаллургическом – 4,4 раза, готовой продукции – 3,2 раза, тогда как аналогичные показатели других аэрополлютантов находятся в пределах нормативных значений (табл. 1).

Уровни экспозиции к ВПФ существенно отличаются у рабочих основных профессий, занятых в электролизном переделе никеля. По уровню аэрополлютантов в зоне дыхания наиболее экспонируемой группой являются электролизники водных растворов, находящиеся большую часть рабочей смены вблизи электролизных ванн. Аппаратчики гидрометаллургического отделения, осуществляющие процесс извлечения металлов из электролита и его очистку, а также слесари-ремонтники испытывают меньшее воздействие ВПФ. Наименее экспонированными группами работников являются машинисты кранов, электромонтеры и чистильщики готовой продукции (табл. 2).

Кратность превышения ПДК фактическими среднесменными показателями концентрации никеля в зоне дыхания колеблется от 3,2 раза у чистильщиков до 9,6 раза у электролизников. Кратность превышения ПДК фактическими уровнями максимальных показателей концентрации никеля колебались от 8,2 раза у чистильщиков до 151,8 раза у аппаратчиков-гидрометаллургов (табл. 3).

По уровню воздействия химических факторов оценка условий труда у работников электролизного передела никеля соответствует классам 3.1-3.3. Работники вспомогательных цехов либо

Таблица 1

Концентрация вредных веществ в воздухе производственных помещений цеха электролиза никеля

Производственные помещения	Вредные вещества	ПДК, мг/м³	Концентрация, мг/м³	
			Максимальная	Средняя
Электролизное отделение	Никель	0,005	0,320	0,048
	Кобальт	0,05	0,055	0,01
	Серная кислота	1,0	0.09	0,02
Гидро-металлургическое отделение	Никель	0,005	0,084	0,022
	Кобальт	0,05	0,045	0,01
	Медь	0,5	0,14	0,005
	Серная кислота	1,0	0,075	0,03
	Хлор	1,0	0,5	0,03
Отделение готовой продукции	Никель (ВРС)	0,005	0,041	0,016
	Никель (ВНС)	0,05	0,061	0,021
	Ксилол	50,0	45,6	35,9
	Толуол	150,0	57,4	23,8

Примечание: ВРС – водорастворимые соединения; ВНС – водонерастворимые соединения.

Таблица 2

Уровень вредных веществ в зоне дыхания рабочих различных профессий

Профессия	Никель ПДК 0,005 мг/м³		Хлор ПДК 1,0 мг/м³		Серная кислота ПДК 1,0 мг/м³		Кобальт ПДК 0,05 мг/м³	
	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная
Электролизник	0,048	0,620	0,09	1,57	0,04	0,78	0,010	0,041
Аппаратчик	0,041	0,759	0,39	1,57	0,05	0,005	0,003	0,017
Крановщик	0,033	0,332	0,09	1,57	0,04	0,87	0,005	0,021
Чистильщик	0,016	0,041	н/о	н/о	н/о	н/о	0,037	0,045
	0,021*	0,061*						
Электромонтер	0,028	0,378	0,04	1,00	0,03	0,18	0,029	0,058
Слесарь	0,039	0,410	0,03	1,80	0,09	0,184	0,015	0,093

Примечание: * – водонерастворимые соединения никеля (ПДК 0,05 мг/м³); н/о – не обнаружено

Таблица 3

Кратность превышения ПДК вредных веществ в зоне дыхания рабочих различных профессий

Профессия	Никель		Хлор		Серная кислота		Кобальт	
	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная	Средняя	Максимальная
Электролизник	9,6	124,0	нет	1,6	нет	нет	нет	нет
Аппаратчик	6,2	151,8	нет	1,6	нет	1,3	нет	нет
Крановщик	6,6	66,4	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Чистильщик	3,2	8,2	нет	нет	нет	нет	нет	нет
	4,2*	12,2*	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Электромонтер	5,6	75,6	нет	нет	нет	нет	нет	1,2
Слесарь	7,8	82,0	нет	нет	нет	1,3	нет	1,5

Примечание: * – водонерастворимые соединения никеля (ПДК 0,05 мг/м³)

не имели производственных вредностей (класс условий труда 2), либо подвергались их периодическому воздействию (класс вредности 3.1-3.2) только во время выполнения заданий в основных цехах.

В числе обследованных мужчин было 1066 (69,7%) и женщин – 464 (30,3%) человек. Средний возраст работников составил 38,7±0,3 лет, а трудовой стаж на предприятии – 13,3±0,2 лет. Существенных различий по полу, возрасту и продолжительности стажа между группами работников цехов электролиза никеля и вспомогательных служб не отмечалось. Профессиональный состав работников был следующим: аппаратчики-гидрометаллурги – 316 (20,7%), электролизники – 285 (18,6%), слесари-ремонтники – 247 (16,1%), электромонтеры – 233 (15,2%), машинисты котлов, насосных и воздуходувных установок – 99 (6,5%), чистильщики готовой продукции – 80 (5,2%), крановщики – 78 (5,1%), мастера и инженерно-технические работники – 49 (3,2%), представители других профессий – 143 (9,3%) человек.

По результатам проведенного клинико-инструментального обследования ХБЛЗ не были выявлены у 834 (81,1%) работников электролизного производства. Однако здоровыми были признаны только 629 (61,2%) человек, а 205 (19,9%) работников составили группу риска развития ХБЛЗ. Среди работников вспомогательных цехов эти показатели составили соответственно 447 (89,0%), 337 (67,1%) и 110 (21,9%) человек, причем число здоровых лиц оказалось выше, чем среди работ-

ников электролизного производства (p<0,02). Напротив, ХБЛЗ чаще выявлялись у работников цехов электролиза никеля, чем вспомогательных служб: у 194 (18,9%) и 55 (11,0%) человек соответственно (p<0,02). Риск развития ХБЛЗ у лиц, занятых в электролизном производстве никеля был существенно выше, чем у работников вспомогательных цехов: ОР=1,79; ДИ 1,36 – 2,35; χ^2=18,37; p=0,0000182. Наиболее распространенным ХБЛЗ у работников никелевой промышленности был ХБ, причем у 13 работников основной группы выявлялось сочетание двух заболеваний: ХБ и ТП. Как единственное бронхолегочное заболевание ТП был диагностирован у 48 работников электролизного производства, являясь вторым по распространенности среди ХБЛЗ после ХБ. У работников вспомогательных цехов случаев развития ТП не было. Занятость в электролизном производстве никеля определяло высокий риск развития ХБ (ОР=1,60; 95% ДИ 1,14 – 2,26; χ^2=7,53; p=0,0060572) и ТП (ОР=30,53; 95% ДИ 4,25 – 219,55; χ^2=29,44; p=0,0000001) по сравнению с работниками вспомогательных цехов. Значительно реже выявлялись ХОБЛ (легкой и средней тяжести) и БА (легкая интермиттирующая и персистирующая формы). Существенных различий в распространенности ХОБЛ и БА между сравниваемыми группами не было (табл. 4).

По данным предварительного медицинского осмотра, предшествовавшего началу трудовой деятельности, случаев ХБЛЗ у обследованных работников выявлено не было. Продолжительность стажа работы до первичного выявления БА составила 9,7±1,4 лет, ХБ – 15,0±0,7 лет, ХОБЛ – 15,7±1,6, ТП- 22,5±0,9 лет. Таким образом, при БА она была короче, а при ТП – продолжительнее, чем при других нозологических формах ХБЛЗ (p<0,05-0,001).

Изучено влияние условий труда на развитие ХБЛЗ у работников различных профессий. За уровень контроля принималась вероятность их возникновения у лиц, занятых во вспомогательных цехах. Установлено, что риск развития ХБ превышал контрольный уровень у электролизников (ОР=1,87; ДИ 1,25–2,81; χ^2=9,42; p=0,0021458), аппаратчиков-гидрометаллургов (ОР=1,55; ДИ 1,02–2,35; χ^2=4,16; p=0,00412778), слесарей-ремонтников (ОР=1,55; ДИ 1,02–2,35; χ^2=4,16; p=0,00412778). Риск развития ХБ не отличался от контрольного у крановщиков (ОР=1,42; ДИ 0,71–2,83; χ^2=0,98; p=0,3230674), электромонтеров (ОР=0,78; ДИ 0,32–1,92; χ^2=0,30; p=0,5855905) и чистильщиков (ОР=0,96; ДИ 0,42–2,19; χ^2=0,01; p=0,9165745).

Клиническая картина ХБЛЗ у работников никелевого производства характеризовалась умеренно выраженными респираторными симптомами. Жалобы на кашель сухой или с выделением мокроты чаще отмечались у больных ХБ и ХОБЛ по сравнению с группой риска развития ХБЛЗ и больными ТП и БА (p<0,05-0,001). Затрудненное дыхание беспокоило только больных ХОБЛ, ХБ и БА и было более выраженным у больных ХОБЛ (p<0,05). Наибольшая степень одышки при физической нагрузке также отмечалась у больных ХОБЛ, которая была более выраженной, чем у больных ХБ (p<0,01) и ТП (p<0,01).

Анализ состояния функции внешнего дыхания выявил существенные различия при сравниваемых формах ХБЛЗ. Так, лица группы риска развития ХБЛЗ достоверно отличались от группы здоровых лиц, имея более низкие значения ЖЕЛ (p<0,05), $ОФВ_1$ (p<0,001), ФЖЕЛ (p<0,02) и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (p<0,001). Больные ХБ, в свою очередь, функционально отличались от лиц группы риска развития ХБЛЗ вследствие снижения показателей, характеризующих состояние бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$ (p<0,01), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (p<0,05), ПСВ (p<0,05). При ХОБЛ, по сравнению с ХБ, выявлялось дальнейшее снижение показателей функции внешнего дыхания, что проявлялось снижением ЖЕЛ (p<0,05), $ОФВ_1$ (p<0,01), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (p<0,05), ПСВ (p<0,01). У больных ХОБЛ более значимой была степень нарушения показателей бронхиальной проходимости, часть которых ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) оказалась ниже минимального уровня физиологических значений.

Таблица 4

Структура и распространенность ХБЛЗ у работников никелевой промышленности (случаи заболеваний)

Заболевание	Работники цехов электролиза никеля (n=1041)	Работники вспомогательных цехов (n=503)	p
ХБ	123 (12,0%)	39 (7,8%)	<0,02
ХОБЛ	17 (1,6%)	12 (2,4%)	>0,5
БА	6 (0,6%)	5 (1,0%)	>0,5
ТП	61 (6,0%)	-	<0,001

Функциональные нарушения при ТП были незначительными и по сравнению со здоровыми лицами проявлялись снижением $ОФВ_1$ ($p<0,05$) и ФЖЕЛ ($p<0,05$). У больных ХОБЛ и ХБ по сравнению с больными ТП отмечались более низкие значения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и ПСВ ($P<0,05$). Состояние функции внешнего дыхания у больных БА не отличалось от здоровых лиц (табл. 5).

Рентгенологические изменения при исследовании органов грудной клетки имели специфический характер только при ТП, проявлявшиеся диффузным пневмосклерозом. У больных ХОБЛ выявлялись эмфизематозные изменения легочной ткани (32,4%), отсутствовавшие в других клинических группах работников. Усиление легочного рисунка в прикорневых отделах было характерным для ХБ (54,4%) и ХОБЛ (64,9%). Во всех сравниваемых клинических группах выявлялись склеротические изменения плевры, вероятно, связанные с ранее перенесенными плевропневмониями (21,4-35,1%).

Проведенные исследования подтверждают данные о высоком риске формирования ХБЛЗ у работников электролизного производства никеля. [4]. Так, почти у пятой части обследованных лиц были выявлены клинически сформированные ХБЛЗ, а еще пятая часть работников входит в группу риска формирования ХБЛЗ, имея те или иные признаки хронической респираторной патологии. Наиболее распространенными нозологическими формами ХБЛЗ у исследованного контингента работников являются ХБ и ТП, в развитии которых несомненна этиологическая роль аэрозолей соединений никеля. Важно отметить, что у работников никелевой промышленности развитие ХБ и ХОБЛ происходит при сходных условиях труда в течение сходного периода времени (около 15 лет). Вероятно, формирование бронхолегочного заболевания в форме ХБ или ХОБЛ зависит от особенностей реакции организма на внешние воздействия, обусловленные состоянием иммунитета, системы антиоксидантной защиты и другими факторами.

Развитие ТП у экспонированных работников никелевой промышленности требует более длительного времени, чем ХБ и ХОБЛ и рассматривается как исход повторных субклинических форм токсико-аллергического альвеолита. Предполагается, что низкие (в отличие от высоких) концентрации водорастворимых соединений никеля, с одной стороны, и пока неизвестные особенности реактивности организма, с другой, приводят к развитию диффузного интерстициального пневмофиброза [3, 11]

Вызывает вопросы крайне незначительное число диагностированных в данном исследовании случаев БА (0,6%), хотя БА у работников никелевой промышленности является признанной формой профессиональной патологии [12, 13]. Вероятно, данный факт обусловлен комбинированным влиянием ряда факторов. В их числе можно отметить предварительный медицинский осмотр (фильтр, препятствующий к допуску на работу лиц группы риска и уже имеющих симптомы БА), трудности выявления легких форм заболевания, а также то, что в связи с развитием

Таблица 5

Клинико-функциональная характеристика работников никелевого производства при различных формах ХБЛЗ

Показатели	Клиническое состояние					
	Здоровые (n=629)	Риск ХБЛЗ (n=205)	ХБ (n=123)	ХОБЛ (n=17)	ТП (n=61)	БА (n=6)
Жалобы: кашель	1,005±0,003	1,420±0,035	1,727±0,043	1,882±0,108	1,104±0,045	-
выделение мокроты	-	1,173±0,031	1,360±0,043	1,471±0,165	-	-
затруднение дыхания	-	-	1,382±0,047	1,748±0,209	-	1,403±0,228
одышка	1,102±0,008	1,127±0,013	1,309±0,034	1,679±0,085	1,375±0,041	1,107±0,210
Функция дыхания: ЖЕЛ, %	101,2±0,5	99,1±0,9	97,0±1,3	89,1±3,4	101,8±3,3	101,8±4,3
ОФВ, %	105,3±0,5	101,3±0,9	95,9±1,3	75,3±2,9	103,2±3,5	103,2±4,4
ФЖЕЛ, %	105,5±0,5	102,8±0,9	99,7±1,3	94,4±3,1	103,7±2,9	103,7±3,9
ОФВ/ ФЖЕЛ, %	84,0±0,2	82,1±0,4	79,6±0,5	65,4±1,1	84,0±2,3	84,0±3,4
ПСВ, %	105,1±0,6	104,6±1,0	100,6±1,5	82,6±4,8	112,7±7,1	112,7±9,8

приступов удушья основная часть больных БА вынуждена оставить работу во вредных условиях никелевого производства. При этом истинная причина увольнения, как правило, не раскрывается. Подобное явление было ранее описано среди работников алюминиевой промышленности [14].

Заключение. Высокий риск развития ХБЛЗ у работников электролизного передела никеля, преимущественно обусловленный воздействием аэрозолей соединений никеля, требует совершенствования системы технических и медицинских мер профилактики данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Артюнина Г.П., Игнатькова С.А., Гробова, О.М. Петухов Р. В. Морфологическая характеристика изменений в легких экспериментальных животных при интратрахеальном введении сульфата никеля. Пульмонология. 83-79 :4 ;1996.*
2. *Casarett and Doulls Toxicology: The basic science of poisons. Ed. C.D. Klaassen P. McGraw – Hill Companies Inc., 839-837 ,650-649 :2001.*
3. *Профилактика профессиональных заболеваний органов дыхания и периферической нервной системы у работников никелевой промышленности Севера России: Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 20*
4. *Тарновская Е. В., Сюрин С. А., Чащин В. П. Общая и профессиональная болезненность работников электролизного производства никеля в Кольском Заполярье. Медицина труда и промышленная экология. :4 ;2010 14-11.*
5. *Kiilunen M., Atio A., Tossavainent A. Occupational exposure to nickel salts in electrolytic planting. Ann. Occup. Hyg. 200-189 :(2) 41 ;1997.*
6. *Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: (Руководство -2.2.2006 05). М., 2005.*
7. *Иванова И. С. Токсический пневмосклероз. В кн.: Измеров Н. Ф., ред. Профессиональные заболевания. Т. М.: Медицина, 84 :1996–*
8. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013). Available from: www. goldcopd.com.*
9. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 20Available from: http://www.ginasthma.org.*
10. *Сюрин С. А. Особенности формирования профессиональной патологии у работников различных переделов никеля в условиях Крайнего Севера. Безопасность и охрана труда. 51-50 :1 ;2012.*
11. *Артюнина Г. П. Токсический пневмосклероз и альвеолит у рабочих гидрометаллургического производства никеля. Медицина труда и промышленная экология. :3 ;1996 25-22.*
12. *Васильева О. С. Профессиональная астма: клинические варианты. Пульмонология. 68-61 :5 ;2005.*
13. *Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabbri L.M. Occupational asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. :172 ;2005 305–280.*
14. *Kongerud J., Boe J, Soyseth V., Naalsund A., Magnus P. Aluminum potroom asthma: the Norwegian experience. Respir. 172-165 ;7 :1994.*

REFERENCES:

1. *Artyunina G.P., Ignatkova S.A., Grobova O.M., Petukhov R.V. Morphological characteristics of changes in the lungs of experimental animals after intratracheal administration of nickel sulphate. Pul'monologija. 83-79 :4 ;1996 (in Russian).*
2. *Casarett and Doulls Toxicology: The basic science of poisons. Ed. C.D. Klaassen P. McGraw – Hill Companies Inc., 839-837 ,650-649 :2001.*
3. *Prevention of occupational diseases of respiratory organs and peripheral nervous system in nickel industry workers of the Russian North: Manual for doctors. St.Petersburg, 2010 (in Russian).*
4. *Tarnovskaya E.V., Syurin S.A., Chashchin V.P. General and occupational morbidity of workers employed in electrolysis production of nickel in the Kola North. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. -11 :4 ;2010 14 (in Russian).*
5. *Kiilunen M., Atio A., Tossavainent A. Occupational exposure to nickel salts in electrolytic planting. Ann. Occup. Hyg. 200-189 :(2) 41 ;1997.*
6. *Manual on hygienic evaluation of working environment and working process factors. Criteria and classification of work conditions. Manual -2.2.2006Moscow, 2005 (in Russian).*
7. *Ivanova I.S. Toxic pulmonary fibrosis. In: Izmerov N.F., ed. Occupational diseases. Vol. Moscow: Meditsina: :1996 88-84 (in Russian).*
8. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013). Available from: www. goldcopd.com.*
9. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 20Available from: http://www.ginasthma.org.*
10. *Syurin S.A. Features of development of occupational diseases among workers in different types of nickel production in the Far North. Bezopasnost' i ohrana truda. 51-50 :1 ;2012 (in Russian).*
11. *Artyunina G.P. Toxic pulmonary fibrosis and alveolitis in hydrometallurgical nickel production workers. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 25-22 :3 ;1996 (in Russian).*
12. *Vasilyeva O.S. Occupational asthma: clinical variants. Pul'monologija. :5 ;2005 68-61 (in Russian).*
13. *Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabbri L.M. Occupational asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. :172 ;2005 305–280.*
14. *Kongerud J., Boe J, Soyseth V., Naalsund A., Magnus P. Aluminum potroom asthma: the Norwegian experience. Respir. 172-165 ;7 :1994.*

V.V. Shilov, S.A. Syurin

INFLUENCE OF HARMFUL OCCUPATIONAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN ELECTROLYTIC NICKEL PRODUCTION WORKERS

Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, 191036, Saint-Petersburg, Russian Federation

The purpose of the study was to investigate the influence of harmful factors of electrolysis nickel production on the state of respiratory health in 1530 nickel industry workers. It was found that one-fifth of the workers are at risk of forming chronic bronchopulmonary disease (CBPD). In about one-fifth of those examined, clinically formed CBPDs have already developed, among which the most prevalent diseases were chronic bronchitis (12%) and toxic pulmonary fibrosis (6%). The highest risk of developing chronic bronchitis was observed in the most exposed groups of workers: electrolysis operators (RR = 1.87), hydrometallurgical equipment operators (RR = 1.55) and fitters-repairmen (RR = 1.55). Up to now there is no clear understanding of pathogenetic mechanisms underlying the development of a particular nosological form of CBPD (chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, chronic pulmonary fibrosis) in nickel industry workers. The conclusion is made about the need to improve the system of technical and medical measures for prevention of CBPD in nickel industry workers.

***Keywords**: aerosols of nickel compounds, bronchopulmonary diseases, nickel industry workers.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

УДК 546.74 : 613.6

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ МАРГАНЦЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Е.В. Зибарев[1], С.М. Никонова[1], В.П. Чащин[1], В.В. Шилов[1], Д. Эллингсен[2], И. Томассен[2], В.Н. Федоров[1], В.И. Масалова[1]

[1] Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Национальный институт профессионального здоровья, P.O.Box 8149 Dep, NO-0033, г. Осло, Норвегия

На основании проведенных исследований определена информативность некоторых нейроповеденческих тестов в ходе клинической диагностики хронической марганцевой интоксикации у электросварщиков, подверженных воздействию сварочного аэрозоля. Стаж работы электросварщиков составил в среднем 19,5 лет. Наиболее четко различия наблюдались в ходе выполнения статического теста на устойчивость, теста «печатающий палец» и теста на оценку мелкой моторики. Предложенный алгоритм применения нейроповеденческих тестов может использоваться в ходе ранней диагностики начальных проявлений хронической марганцевой интоксикации в результате профессионального воздействия сварочного аэрозоля.

Ключевые слова: *марганцевая интоксикация, нейроповеденческие тесты, электросварщики.*

Введение. Хроническая марганцевая интоксикация характеризуется быстрым прогрессированием, необратимостью наступающих в организме изменений и тяжестью течения [5]. Ведущим симптомом в развитии хронической марганцевой интоксикации является тремор на фоне токсической энцефалопатии. Причины тремора могут быть различными, однако, наиболее часто дифференциальную диагностику хронической марганцевой интоксикации проводят с таким неврологическим заболеванием, как идиопатическая болезнь Паркинсона [3,4]. В настоящее время существуют сложности ранней диагностики хронической марганцевой интоксикации, не позволяющие четко дифференцировать её от болезни Паркинсона [9]. В связи с этим разработка научно обоснованного метода ранней диагностики этого профессионального заболевания является актуальной задачей токсикологии и медицины труда.

Цель настоящего исследования состояла в установлении информативности определенного алгоритма использования ряда нейроповеденческих тестов для диагностики хронической марганцевой интоксикации в ходе динамического шестилетнего наблюдения за электросварщиками, работающими в условиях воздействия сварочного аэрозоля.

Материалы и методы исследования. В первоначальном исследовании приняли участие 96 электросварщиков и 96 рабочих из контрольной группы (слесари, токари). В исследование были включены электросварщики, работающие на предприятиях минимум один год. В контрольную группу входили слесари и токари,

Зибарев Евгений Владимирович (Zibarev Evgeny Vladimirovich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, zibarevevgeny@gmail.com
Никонова Софья Максимовна (Nikonova Sofia Maksimovna), кандидат медицинских наук, главный врач клиники ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, sofianikonona@mail.ru
Чащин Валерий Петрович (Chashchin Valery Petrovich), профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация valerych05@mail.ru
Шилов Виктор Васильевич (Schilov Viktor Vasilievich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация,s-znc@mail.ru
Федоров Владимир Николаевич (Fedorov Vladimir Nikolaevich), младший научный сотрудник ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерацуия, vf1986@mail.ru
Масалова Виолетта Ивановна (Masalova Violetta Ivanovna); младший научный сотрудник ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, expert@s-znc.ru
Эллингсен Д. (Ellingsen Dag G.), доктор философии (PD), руководитель отдела Национального института профессионального здоровья Норвегии, s-znc@mail.ru
Томассен И. (Tomassen Yngvar), доктор философии (PD), директор по научным исследованиям Национального института профессионального здоровья Норвегии, s-znc@mail.ru

работавшие на тех же предприятиях, что и электросварщики. Рабочие были отобраны по типу «случай-контроль», каждая пара электросварщик – контрольная группа имели схожий возраст (±1-2 года) и стаж (±1-2 года).

В повторном (через 6 лет) исследовании приняли участие 63 электросварщика и 65 рабочих из контрольной группы. Уменьшение выборки среди электросварщиков было связано со следующими причинами: 2 умерли, 18 переехали на постоянное место жительства в другой город и поэтому не вошли в дальнейшее исследование, 5 электросварщиков отсутствовали по причине болезни и 8 отказались от участия в исследовании. В контрольной группе произошли следующие изменения: 15 участников переехали на постоянное место жительства в другой город, 16 человек отказались от участия. Характеристика выборки лиц, участвовавших в повторном исследовании представлена в таблице 1.

Критерии исключения были одинаковыми как в первоначальном, так и в повторном исследовании. Основными критериями исключения явилось: наличие любых острых или обострения хронических заболеваний на момент проведения исследования, заболевания центральной нервной системы, не связанные с воздействием марганца (опухоль головного мозга или транзиторная ишемическая атака), сахарный диабет, тяжелые заболевания почек или печени, употребление наркотических веществ и алкоголя, серьезные травмы верхних конечностей [8]. Особое внимание при исключении работников из исследования уделялось профессиональному маршруту. Поэтому из исследования были исключены также люди, подвергшиеся воздействию органических растворителей сроком более 3 лет и металлов с выраженным нейротоксическим действием (свинец или ртуть) сроком более 1 года.

Работа проводилась как часть общего протокола исследования, основанного на обязательном и последовательном выполнении 3-х групп диагностических процедур: оценка результатов симптоматического вопросника (анкеты из 16 вопросов); проведение нейроповеденческих тестов (тесты на скорость зрительно-моторного восприятия, тесты на моторику, тесты на исследование когнитивной функции); психоневрологическое обследование и определение уровня марганца в крови и в воздухе рабочей зоны [7].

Все исследование проводилось в течение 1-2 часов. Соблюдалась одинаковая последовательность выполнения всех тестов.

Порядок проведения нейроповеденческих тестов.

Таблица 1

Характеристика электросварщиков и рабочих контрольной группы, включенных в повторное исследование

	Сварщики (N-63) (диапазон)*	Контрольная группа (N- 65) (диапазон)*	p-значение
Возраст (лет)	42,7 (26-70)	45,8 (22-70)	0,13
Вес (кг)	82,9 (53,7-120,1)	82,8 (55,7-117,8)	0,99
Образование (лет)	11,7 (7-17)	12,2 (8-19)	0,12
Употребление алкоголя (г/год)	5260 (0-23920)	4610 (0-35360)	0,56
Употребление кофе (кружка/день)	1,0 (0-5)	1,2 (0-6)	0,51
Курильщики (в %)	49,2	55,4	0,48
Сменные рабочие (в %)	31,7	29,2	0,76
Травмы головы (в %)	11,1	10,8	0,95
Месяцы повторного наблюдения	70,8 (59-90)	70,7 (61-80)	0,92

Примечание: * в таблице представлены среднеарифметические значения.

1. Тесты на скорость зрительно-моторного восприятия и устойчивость внимания.

В качестве данных тестов нами применялись цифро-символьный тест и арифметический тест. Цифро-символьный тест применялся с бумагой и ручкой (шкала интеллекта взрослых Векслера) и требовал внимания, психомоторной скорости, организации восприятия и визуальной кратковременной памяти (Лезак и др., 2012). Задача состояла в том, чтобы исследуемые перекодировали символы в цифры. Записывалось количество правильно записанных символов за 90 секунд.

Арифметический тест (шкала интеллекта взрослых Векслера) является тестом на кратковременную память и на внимательность (Лезак и др., 2012). Записывали максимальное количество цифр, повторенных после устного звучания, либо в том же (прямом), либо в обратном порядке.

2. Тесты на моторику.

Тест на мелкую моторику и скорость проводился с использованием набора, который состоит из небольшой доски, содержащей отверстия 5x5 под углом в различных направлениях. Задача состояла в том, чтобы вставить 25 колышек в отверстия как можно быстрее (Lafayette Instrument Company, Лафайет, Индиана, США). Время завершения (в секундах) было записано.

Тест «печатающий палец» (Lafayette Instrument Company) требует от человека нажимать клавишу указательным пальцем как можно быстрее в течение 10 секунд (Рейтан и Вольфсон, 1985). Измеряли среднее число нажатий за три подхода.

В «теппинг-тесте» ногой требуется нажимать педаль ногой как можно быстрее в течение 10 секунд в положении стоя (Мэттьюс и Киове, 1964). Измеряли среднее число нажатий за два подхода.

Силу сжатия оценивали с помощью ручного динамометра (Lafayette Psychological Instruments, модель 78010). Людям объясняли, что руку нужно держать внизу, не касаясь тела, и сжимать ручной динамометр как можно сильнее (Рейтан и Вольфсон, 1985). Записывали величину силы сжатия в килограммах.

Тест на статическую устойчивость рук проводился таким образом, что человеку было необходимо удерживать перо последовательно в девяти более мелких отверстиях, в течение 15 секунд на каждое. Данный тест применялся для оценки устойчивости положения руки (Баст-Петтерсен и Эллингсен, 2005). Измеряли количество и продолжительность (в секундах) контакта между пером и опорной доской.

3. Компьютерные тесты на моторику.

Компьютерная тест система CATSYS 2000 была использована для оценки тремора, устойчивости в позе Ромберга и координация (Danish Product Development, 2000). Устройство CATSYS Tremor Pen (версия 7.0) было использовано для оценки постурального тремора. Сидя на стуле, человеку необходимо было удерживать неподвижно ручку, содержащую двухосный микро-акселерометр, как при обычном письме, не на что не опираясь. Время тестирования составляло 16,4 секунд;. 2 секунды для стабилизации и 14,4 секунды для записи. Было зафиксировано четыре измерения: интенсивность тремора (ИТ), центральная частота (F50), рассеиваемая мощность (SF50) и гармонический индекс (ГИ). Дальнейшие подробности были опубликованы (Баст-Петтерсен и Эллингсен., 2005; Эллингсен и др., 2008).

Тест на наклоны состоит из платформы с датчиками, регистрирующими положение центра тела положения человека. Людям объясняли, что необходимо удерживать равновесие, стоя прямо во время двух сессий по 60 секунд каждая, одна с открытыми глазами и другая с закрытыми глазами. Записывали средний, поперечный и сагиттальный наклоны, область раскачивания, интенсивность наклона и скорость наклона (Эллингсен др., 2008).

Координационные способности оценивали с помощью теста для оценки скорости пронации и супинации рук. Тест выполняется с помощью датчика, который соединен с компьютером и способен регистрировать касание его рукой. Сначала касание осуществляется ладонью, а затем тыльной стороной ладони синхронно с метрономом, постепенно увеличивающим темп в частоте от 1,6 до 7,5 Гц в течение 12 секунд. Регистрируется максимальное количество касаний, которое способен выполнить исследуемый за единицу времени. Тест выполняется обеими руками и позволяет оценить координацию и скорость движения рук (супинацию и пронацию).

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных нейроповеденческих тестов показали несколько существенных различий в их выполнении между электросварщиками и контрольной группой в повторном исследовании [6]. Наиболее заметными были различия у электросварщиков при выполнении статического теста на устойчивость (табл. 2) и теста по наклонам с использованием компьютерной системы CATSYS 2000 (табл. 3). Оценка результатов нейроповеденческих тестов при повторном исследовании по сравнению с первоначальным исследованием показала об ухудшении выполнения большинства тестов. Особенно, заметно снижение результатов тестов у электросварщиков, в таких как тесты на статическую устойчивость и мелкую моторику, а так же в тесте на печатающий палец и ножного теста. Снижение резуль-

Таблица 2

Результаты нейроповеденческих тестов у электросварщиков и в контрольной группе в первоначальном и повторном исследовании (через 6 лет)

	Сварщики (N-63)#		Контрольная группа (N-65)#	
	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)
Мелкая моторика (s) Доминирующая рука Недоминирующая рука	62.8 (37-96) 66.3 (34-116)[1]	72.2 (49-170)*** 76.1 (45-145)[1] ***	64.0 (45-91) 68.6 (48-99)	68.3 (49-115)** 74.2 (50-123)**
Печатающий палец (по.) Доминирующая рука Недоминирующая рука	46.9 (27-69) 41.7 (26-72)	42.1 (17-57)*** 39.7 (12-57)	46.5 (27-63) 42.7 (26-59)	44.2 (23-57)* 40,5 (28-54)*
Ножной тест (по.) Доминирующая нога Недоминирующая нога	44.8 (33-58) 43.3 (29-58)	41.8 (17-59)[1] ** 40.6 (17-56)[1] *	42.8 (25-62) 41.4 (25-63)	41.2 (25-62)[1] 39.8 (25-55)
Макс.частота (Гц) Доминирующая рука Недоминирующая рука	5.1 (1.0-7.5)[1] 5.2 (1.0-7.5)[1]	7.0 (4.4-7.5)*** 6.9 (3.8-7.5)***	5.4 (1.0-7.5) 5.2 (1.0-7.5)[1]	7.0 (49-7.5)*** 7.0 (4.1-7.5)***
Цифровая последовательность Обратная (по.) Прямая (по.) Цифровой символ (по.) Число симптомов[b]	5.9 (4-9) 3.8(l-6) 47.0(20-74)[1] 3.7 (1-13)	5.9 (3-8) 4.2 (2-7)* 42.2(15-74)*** 4.6 (0-14)[1]	5.8 (4-8) 4.1 (3-7) 48.6 (25-72) 3.2(0-14)	6.2(4-9)** 4.2(3-7) 43.4 (19-69)*** 2.6 (0-9)’
Динамометр (кг) Доминирующая рука Недоминирующая рука	54.5 (37-71) 51.8 (35-74)	49.1 (20-72)*** 47.5 (25-70)***	54.2 (17-69) 51.8 (16-70)	49.6 (30-64)*** 46.2 (25-60***
Статистическая устойчивость Доминирующая Время (s) [a] Число[a]	5.4 (0.4-15.6) 120 (5-482)	12.5 (2.3-39.9)*** 281 (57-1067)***	11.9 (0.7-32.0) 191 (13-603)	14.0 (1.1-55.4) 273 (39-907)***
Недоминирующая Время (s) [a] Число[a]	7.8 (0.3-34.3) 134 (14-532)	16.8 (2.7-42.6)*** 295 (80-865)***	13.7 (1.0-41.8) 199(28-616)	19.7 (1.6-68.7)** 299 (70-959)***

Примечание:
- в таблице представлены среднеарифметические значения
[1] - нет данных по одному человеку.
* $p < 0.05$.
** $p<0.01$.
*** $p<0.001$ между первоначальным и повторным исследованием между электросварщиками и контрольной группой, соответственно
[a] $p<0.05$ между сварщиками и контрольной группе в первоначальном исследовании.
[b] $p < 0.05$ между сварщиками и контрольной группой в повторном исследовании.

Таблица 3

CATSYS Tremor 7.0 и результаты теста на наклоны в первоначальном и повторном исследовании

	Сварщики (N-63)#		Контрольная группа (N = 65)#	
	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)
CATSYS. Tremor 7.0				
Доминирующая				
Интенсивность (м/с2)	0.14 (0.06-0.71)[1]	0.15 (0.07-0.74)	0.14 (0.07-0.46)	0.15 (0.08-0.63)
Центральная частота (Гц)	7.9(5.0-12.6)[1]	6.9(3.4-11.6)***	7.4(5.2-10.9)	6.5 (2.7-10.9)***
Дисперсия (Гц)	3.2 (0.2-5.4)[1]	3.3 (1.3-4.8)	2.9 (0.2-5.4)	3.0(1.4-5.1)
Гармонический индекс	0.85 (0.68-0.98)[1]	0.90 (0.80-0.96)***	0.87 (0,70-0.98)	0.91 (0.81-0.99)***
Недоминирующая				
Интенсивность (м/с3)'	0.14(0.06-0.54)[1]	0.15 (0.08-0.73)	0.15(0.08-0.45)	0.15 (0.07-0.43)
Центральная частота (Гц)	7.8 (4.5-12.6)[1]	6.9 (1,0-11,3)**	7.9 (5.0-12.3)	6.9 (2.9-11.3)***
Дисперсия (Гц)	3.5 (0.2-6.1)[1]	3.5 (09-5.0)	3.0 (0.2-4.9)	3.4(1.3-49)*
Гармоническийиндекс	0.84 (0.64-0.98)[1]	0.89 (0.80-0.98)***	0.85 (0.70-0.97)	0.89 (0.78-0.96)***
CATSYS, наклоны				
Нормальное состояние				
Поперечное (мм)				
Саггитальное (мм):	2.6(1.1-5.4)[1]	2.7(0.4-5.8)	2.7(1,1-6.9)	3.0 (13-7.1)
Средний наклон (мм)b	3.2(1.4-14.3)[1]	3.4(0.7-8.4)	3.6(19-9.7)	4.0(2.0-12.2)
Интенсивность (мм)b	4.6(2.1-15.6)[1]	4.7(09-9,8)	5.0 (2.7-11.2)	5.6(2.8-12.8)*
Скорость	3.6(1.9-7.2)[1]	3.4(0.5-7.8)	3.9 (1.8-10.4)	4.4(2.2-15.5)
наклона (мм/с)a,b	8.5(4.8-20.6)[1]	8.1 (1.1-20.7)	9.7(4.9-23.2)	9.9(5.1-18.8)
Область наклона (мм^2)a,b	173(37-584)[1]	159(6-957)[1']	222(67-1328)	255(77-1832)

Примечание:
- в таблице представлены среднеарифметические значения
[1]- нет данных по одному человеку.
* p< 0.05.
** p<0.01.
*** p<0.001 между первоначальным и повторным исследованием между электросварщиками и контрольной группой, соответственно
[a] p<0.05 между сварщиками и контрольной группе в первоначальном исследовании.
[b] p < 0.05 между сварщиками и контрольной группой в повторном исследовании.

татов когнитивных тестов, теста на цифровую последовательность и теста на символы, не отличалось между группами сравнения.

С помощью компьютерной системы CATSYS 2000 оценивали интенсивность тремора (ИТ). ИТ не увеличилась ни в одной из групп в течение 6 лет наблюдения (табл. 3). Сдвиг центральной частоты в сторону более низкой частоты был одинаковым в обеих группах и для обеих рук. Тест на наклоны, выполненный с открытыми глазами и с закрытыми глазами был почти идентичен в первоначальном и последующим исследовании в обеих группах.

У трех электросварщиков отмечалось существенное ухудшение выполнения ряда тестов. Например, ухудшение теста «печатающий палец» в среднем с 40,3 до 18,0 на доминирующей руке и с 37,3 до 15,0 на недоминирующей руке, что указывает на развитие брадикинезии в течение периода исследования. Среднее время выполнения теста (в секундах) на мелкую моторику увеличилось с 70,3 до 106,0 для доминирующей руки и с 71,7 до 113,7 для недоминирующей руки, а так же было ухудшение выполнения ножного теста. Практически не было изменений в выполнении когнитивных тестов, тестов на цифровые символы и на цифровую последовательность. В среднем этим электросварщикам было 59,3 лет (диапазон 47-70) со стажем работы 27,3 лет (диапазон 20-32). Умеренное снижение результатов тестов

наблюдалось в тесте на наклоны с закрытыми глазами, тесте на статическую устойчивость и с динамометром. Наклоны с открытыми глазами и ИТ почти не отличались.

Заключение. Таким образом, исследование показало, что 6 лет дополнительного воздействия сварочного аэрозоля на электросварщиков привело к выраженному углублению симптомов токсической энцефалопатии, проявившейся в ухудшении результатов нейроповеденческих тестов по сравнению с контрольной группой. У трех электросварщиков снижение было особенно существенным. У них развился тяжелый двусторонний медленно прогрессирующий брадикинетический синдром с нарушением баланса, но без постурального тремора.

В ходе проведенного исследования установлено, что для диагностики хронической марганцевой интоксикации наибольшей информативностью обладают статический тест на устойчивость, тест «печатающий палец» и тест на оценку мелкой моторики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Горбань Л. Н., Кучерук Т. К., Лубянова И. П.* Биологический возраст электросварщиков. Геронтология и гериатрия. Всесоюзное научное общество геронтологов и гериатров, Институт геронтологии АМН СССР. М., 1988. №6. – С.69-72.
2. *Зибарев Е. В., Чащин М. В., Кузьмин А. В., Захарова Н.*В, Почкарёв И.И. Применение нейропсихологических тестов для ранней диагностики хронической марганцевой интоксикации. В кн.: Материалы X съезда гигиенистов и санитарных врачей, М.: 2008. кн. 1. – С. 132-134
3. *Зибарев Е. В. Чащин М. В., Ellingsen D.G.,* З.С. Кусраева, и др. Особенности функционального состояния нервной системы электросварщиков, подвергшихся воздействию соединений марганца. Медицина труда и промышленная экология, 2009. – №4. – С. 9-14.
4. *Зибарев Е. В., Чащин М. В., Никонова С. М., Кусраева З. С., Кузьмин А. В., Tomassen D.G.* и др. Оценка биомаркеров экспозиции к сварочному аэрозолю. Медицина труда и промышленная экология. 2010. 4: 14-17.
5. *Измеров Н. Ф., Каспаров А. А., Корбакова А. И.* и др. Руководство по гигиене труда в 2-ух т.- М.: Медицина, 1987.- Т.2.- 448 с.
6. Dag G Ellingsen, Maxim Chashchin, Rita Bast-Pettersen, Evgenij Zibarev, Yngvar Thomassen, Valery Chashchin. A follow-up study of neurobehavioral functions in welders exposed to manganese. NeuroToxicology. 47 (2015) 8-16.
7. *Ellingsen D.G., Konstantinov R., Bast-Pettersen R., Merkurjeva L., Chashchin M., Tomassen Y.,* et al. A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. NeuroToxicology. 2008. 29: 48-59.
8. Ellingsen DG, Kusraeva Z, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. The interaction between manganese exposure and alcohol on neurobehavioral outcomes in welders». Neurotoxicol Teratol. 2014 Jan-Feb;41:8-15.
9. *Olanow C.W., Good P.F., Shinotoh H., Hewitt K.A., Vingerhoets F.,* SnowB.J., Beal M.F., Calne D.B., Perl D.P. Manganese intoxication in the rhesus monkey: A clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. Neurology 1996; 46: 492-498.
10. *Matthews C.G., Klove H.,* Madison, W.I. Instruction manual for the adult neuropsychological test battery.: University of Wisconsin Medical School, 1964

REFERENCES:

1. Gorban' L. N., Kucheruk T. K., Lubjanova I. P. Biologicheskij vozrast jelektrosvarshhikov. Gerontologija i geriatrija. Vsesojuznoe nauchnoe obshhestvo gerontologov i geriatrov, Institut gerontologii AMN SSSR. M., 1988. #6. – S.69-72. (in Russian)
2. *Zibarev E.V., Chashhin M.V.,* Kuz'min A.V., Zaharova N.V, Pochkarjov I.I. Primenenie nejropsihologicheskih testov dlja rannej diagnostiki hronicheskoj margancevoj intoksikacii. V kn.: Materialy X s"ezda gigienistov i sanitarnyh vrachej, M.: 2008. kn. 1. – S. 132-134 (in Russian)
3. *Zibarev E.V. Chashhin M.V., Ellingsen D.G.,* Z.S. Kusraeva, i dr. Osobennosti funkcional'nogo sostojanija nervnoj sistemy jelektrosvarshhikov, podvergshihsja vozdejstviju soedinenij marganca. Medicina truda i promyshlennaja jekologija, 2009. – #4. – S. 9-14. (in Russian)
4. *Zibarev E.V., Chashhin M.V., Nikonova S.M., Kusraeva Z.S.,* Kuz'min A.V., Tomassen D.G. i dr. Ocenka biomarkerov jekspozicii k svarochnomu ajerozolju. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2010. 4: 14-17. (in Russian)
5. *Izmerov N.F., Kasparov A.A., Korbakova A.I.* i dr. Rukovodstvo po gigiene truda v 2-uh t.- M.: Medicina, 1987.- T.2.- 448 s. (in Russian)
6. Dag G Ellingsen, Maxim Chashchin, Rita Bast-Pettersen, Evgenij Zibarev, Yngvar Thomassen, Valery Chashchin. A follow-up study of neurobehavioral functions in welders exposed to manganese. NeuroToxicology. 47 (2015) 8-16.
7. *Ellingsen D.G., Konstantinov R., Bast-Pettersen R., Merkurjeva L., Chashchin M., Tomassen Y.,* et al. A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. NeuroToxicology. 2008. 29: 48-59.
8. Ellingsen DG, Kusraeva Z, Bast-Pettersen R, Zibarev E, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. The interaction between manganese exposure and alcohol on neurobehavioral outcomes in welders». Neurotoxicol Teratol. 2014 Jan-Feb;41:8-15.
9. *Olanow C.W., Good P.F., Shinotoh H., Hewitt K.A., Vingerhoets F.,* SnowB.J., Beal M.F., Calne D.B., Perl D.P. Manganese intoxication in the rhesus monkey: A clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. Neurology 1996; 46: 492-498.
10. Matthews C.G., Klove H., Madison, W.I. Instruction manual for the adult neuropsychological test battery.: University of Wisconsin Medical School, 1964

E.V. Zibarev[1], S.M. Nikonova[1], V.P. Chashhin, V.V. Shilov[1], D. Ellingsen[2], Y. Tomassen[2], V.N. Fedorov[1], V.I. Masalova[1]

DIAGNOSIS TRAITS OF CHRONIC MANGANISM DEFINED BY NEUROBEHAVIORAL TESTS

[1]Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, 191036, Saint Petersburg, Russian Federation
[2]National Institute of Occupational Health, P.O.Box 8149 Dep, NO-0033, Oslo, Norway

Based on investigations carried out, the information capacity of some neuro behavioral tests was established in the course of clinical diagnosis of manganese intoxication in arc-welders exposed to welding aerosol. The average length of service of arc-welders was 19.5 years. The most clear differences were noted in performing stability static test, fingerprint test, fine motor skills assessment. A recommended application algorithm of neuro behavioral tests can be used in early diagnosis of initial manifestations of manganese intoxication as a result of occupational exposure to welding aerosol.

Keywords: *manganese intoxication (manganism), neuro behavioral tests, arc-welders.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

УДК 547-3 : 613.2

СТОЙКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАГРЯЗНИТЕЛИ (СОЗ) В МЕСТНЫХ ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ПЕЧЕНГСКОГО РАЙОНА МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Дударев[1], Е.В. Душкина[1], Ю.Н. Сладкова[1], Д.В. Бурова[1], И.В. Гущин[2], Л.В. Талыкова[2], А.Н. Никанов[2], Л.А. Лукичева[3]

[1] Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] НИЛ Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 184250, г. Кировск Мурманской области, Российская Федерация
[3] Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Мурманской области, 183038, г. Мурманск, Российская Федерация

В рамках международного проекта КолАрктик «Безопасность пищи и здоровье в приграничных районах России, Финляндии и Норвегии» в Печенгском районе Мурманской области осенью 2013 проведен отбор проб местных продуктов питания животного происхождения, включая 9 видов рыбы из 5 озер на различных расстояниях от п. Никель; также проведено анкетирование 400 жителей. Местные продукты питания (прежде всего рыба) в Печенгском районе составляют значительную долю в рационе питания населения. Анализ содержания в продуктах 40 стойких органических загрязнителей (СОЗ) выполнен в лаборатории северо-западного филиала НПО «Тайфун». Уровни ГХБ, ДДТ и ПХБ (доли-единицы мкг/кг сырого веса) в исследованных образцах были в десятки-сотни раз ниже соответствующих ПДК. Из пятнадцати исследованных конгенеров ПХБ во всех образцах фауны преобладали пять конгенеров: #118, #99, #101, #138 и #153. Для большинства видов рыбы получены высокие величины соотношения ДДЕ/ДДТ, что характеризует давнее загрязнение ДДТ водоемов. Отмечено снижение уровней СОЗ в озерной рыбе с ростом расстояния от комбината Печенганикель. Рыба из озера Куэтсъярви, куда сбрасываются сточные воды комбината, наиболее загрязнена СОЗ. Из всех исследованных видов местной фауны семга содержит максимальные концентрации СОЗ, из озерной рыбы - сиг. Невысокие уровни присутствия СОЗ в местных продуктах питания, полученные в данном исследовании, могут рассматриваться как незначительный вклад в общую экспозицию к вредным веществам населения Печенгского района.

Ключевые слова: *пищевые продукты, рыбам стойкие органические загрязнители, СОЗ, ДДТ, ПХБ, ГХБ, экспозиция, Мурманская область, Российская Арктика.*

Дударев Алексей Анатольевич (Dudarev Alexey Anatolievich), доктор медицинских наук, руководитель отдела гигиены ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, alexey.d@inbox.ru
Душкина Евгения Валерьевна (Dushkina Eugenia Valerievna), аспирант отдела гигиены ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, dushka9005@mail.ru
Сладкова Юлия Николаевна (Sladkova Yulia Nikolaevna), научный сотрудник отдела гигиены ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, sladkova.julia@mail.ru;
Бурова Дарья Владимировна (Burova Darja Vladimirovna), аспирант ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, prohorova_dasha@inbox.ru
Гущин Илья Валентинович (Gushin Ilya Valentinovich), главный врач НИЛ ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 184250, г. Кировск Мурманской области, Российская Федерация,gushin51@mail.ru
Талыкова Людмила Васильевна (Talykova Lyudmila Vasilievna), доктор медицинских наук, руководитель отдела гигиены и профпатологии НИЛ ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 184250, г. Кировск Мурманской области, Российская Федерация, talyk@mail.ru
Никанов Александр Николаевич (Nikanov Alexander Nikolaevich), кандидат медицинских наук, директор НИЛ ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 184250, г. Кировск Мурманской области, Российская Федерация, valerych@aprec.ru
Лукичёва Лена Александровна (Lukicheva Lena Alexandrovna), кандидат медицинских наук, руководитель Управления Роспотребнадзора по Мурманской области, 183038, г. Мурманск, Российская Федерация, adm@murmanpotrebnadzor.ru

Введение. Мурманская область является наиболее индустриализованным регионом российского заполярья. Население Печенгского района проживает на территории, испытывающей значительное техногенное загрязнение, обусловленное промышленными выбросами, прежде всего горнодобывающей и металлургической отраслей. Существенное загрязнение окружающей среды соединениями серы и взвешенными веществами, содержащими токсичные металлы, вблизи п. Никель и г. Заполярный, расположенных в непосредственной близости от промышленных площадок комбината «Печенганикель» ОАО «Кольской горно-металлургической компании», привело к вовлечению этих поллютантов в местные пищевые цепи (как водные, так и наземные). Недавнее наше исследование в Печенгском районе показало присутствие повышенных концентраций металлов в местных пищевых продуктах, в некоторых из них – значительно превышающих гигиенические пределы [4].

Помимо проблем загрязнения окружающей среды промышленными выбросами, когда достаточно понятны источники и пути контаминации, отдельного изучения требуют вопросы, связанные с глобальными поллютантами в Арктических пищевых цепях. Стойкие органические загрязнители (СОЗ) попадают в Арктику, где они никогда не производились и активно не применялись, с глобальными воздушными, океаническими, морскими и речными потоками, в основном из регионов средних и южных широт. Исследования СОЗ в российской Арктике начались относительно недавно. Международный GEF/AMAP проект «Стойкие токсичные вещества, безопасность питания и коренные народы Российской Арктики» [5] при активном участии Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья, впервые охватывавший параллельно несколько полярных регионов РФ в период 2001-2003 годы и сфокусированный, прежде всего на СОЗ, продемонстрировал разнородные данные по загрязнению местной пищи на разных территориях. В Мурманской области полигоном исследований являлся Ловозерский район, где оценивались уровни загрязнения СОЗ традиционных продуктов питания саамов-оленеводов.

Также в рамках международного сотрудничества в 2004-2005 годах проводились норвежско-российские исследования с участием НПО «Тайфун» (г. Обнинск) и Института проблем промышленной экологии Севера КНЦ РАН (г. Апатиты) [6] по оценке и сопоставлению уровней СОЗ в пресноводной рыбе четырех приграничных к Печенгскому району озер Норвегии и находящемуся на российской территории рядом с комбинатом Печенганикель оз. Куэтсъярви, куда с комбината поступают сточные воды.

Сопоставление материалов вышеозначенных проектов с результатами нашего нынешнего исследования в Печенгском районе будет приведено ниже.

Актуальность исследования определяется тем, что местные пищевые продукты (за исключением рыбы в оз. Куэтсъярви) в Печенгском районе прежде никогда не исследовались на предмет загрязнения СОЗ.

Целью данного фрагмента комплексного исследования безопасности местной пищи для населения Печенгского района Мурманской области являлось изучение содержания СОЗ в местных продуктах питания и оценка пищевого пути экспозиции к СОЗ (и, следовательно, риска здоровью) населения района.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились осенью 2013 года силами сотрудников Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья в рамках международного проекта КолАрктик «Безопасность пищи и здоровье в приграничных районах России, Финляндии и Норвегии». Из 200 человек, проанкетированных в г. Заполярный (52,5% мужчин и 47,5% женщин) и 200 – в п. Никель (34% мужчин и 66% женщин), примерно половина занята в местной индустрии, и половина – в общественном секторе. Анкеты содержали (в том числе) подробные вопросы о питании с акцентом на местные продукты.

В ходе экспедиции были отобраны пробы местных продуктов питания, включая рыбу, мясо, птицу, грибы, дикие ягоды, садовые ягоды и овощи. Во всех видах отобранных продуктов определялось содержание металлов [4]; анализ СОЗ производился только в продуктах животного происхождения (рыбе, мясе и птице), где СОЗ подвергаются биомагнификации в пищевых цепях, в отличие от продуктов растительного происхождения.

Отбор проб рыбы осуществлялся в пяти озёрах Печенгского района на различном удалении от п. Никель (Куэтсъярви – в 2 км, Шуониярви – в 17 км, Раякоски – в 64 км, Виртуовошъяур – в 90 км, Кочеяур – в 108 км). Было отобрано 9 видов рыбы: 4 вида пресноводных лососевых – голец, сиг, кумжа, хариус; 3 вида пресноводных нелососевых – окунь, щука, налим; 1 вид проходного лосося (семга) и 1 вид морской рыбы (треска). Семга и треска, пойманные в Баренцевом море, были предоставлены местными жителями.

За исключением отдельных видов местной фауны, отобранных в единичных экземплярах (лось, глухарь, семга, треска, хариус, кумжа) в силу объективной сложности получения большего количества проб в данное время года в данной местности, при отборе проб производилось внутривидовое пулирование; каждый пул содер-

жал по 5 экземпляров пресноводной рыбы. Пул куропатки состоял из трех экземпляров данной птицы.

Некоторые виды рыбы были отобраны только в одном водоеме (и объединены в единичные пулы) по причине отсутствия аналогичных видов в соседних водоемах (налим, голец). По четыре пула рыбы из разных водоемов были получены для щуки, окуня и сига. Замороженные пробы продуктов питания были доставлены в термоконтейнерах в лабораторию Северо-Западного филиала НПО «Тайфун», где был проведен химический анализ содержания в них следующих СОЗ: гексахлорбензол (ГХБ), 3 изомера гексахлорциклогексана (β-ГХЦГ, α-ГХЦГ, γ-ГХ ЦГ), 6 метаболитов дихлородифенилтрихлорэтана (4.4ДДЕ, 4.4ДДТ, 2.4ДДЕ, 2.4ДДТ, 2.4ДДД, 4.4ДДД), 3 изомера тетрахлорбензола (1,2,3,4-ТХБ, 1,2,3,5-ТХБ, 1,2,4,5-ТХБ), пентахлорбензол, гептахлор, гептахлорэпоксид, транс-хлордан, цис-хлордан, транс-нонахлор, цис-нонахлор, альдрин, оксихлордан, фотомирекс, мирекс, 15 конгенеров полихлорированных бифенилов (#28, #31, #52, #99, #101, #105, #118, #128, #138, #153, #156, #170, #180, #183, #187) и суммарный ПХБ.

Результаты и обсуждение. Результаты анкетирования свидетельствуют о достаточно активном использовании в пищу жителями Печенгского района местных продуктов питания. Что касается местной рыбы, то лишь 8% опрошенных никогда ее не употребляют, при этом 49% употребляют рыбу относительно часто (до 3 раз в неделю). Доля местной рыбы среди 39% респондентов составляет до половины рыбного рациона семей, у 17% – более половины. Мясо диких животных и птиц респонденты употребляют реже, хотя доля местного мяса у 22% респондентов и местной дичи у 10% опрошенных составляют до половины от совокупного рациона питания семей.

Результаты химического анализа 40 хлорорганических соединений в местных продуктах питания Печенгского района показали отсутствие в отобранных образцах пищи почти половины изучаемых поллютантов; детектируемыми были только ГХБ, 6 метаболитов ДДТ и весь спектр ПХБ.

Рассматривая действующие в РФ гигиенические нормативы содержания СОЗ в мясе, птице и рыбе [2], следует отметить недостаточность нормируемых соединений, особенно применительно к оценке загрязнения «wildlife food» (пищи, имеющей природное, не фермерское происхождение) – ГХБ не нормируется вовсе, ПХБ имеет ПДК только для рыбы (табл. 1).

Результаты анализа содержания СОЗ в местных продуктах питания Печенгского района представлены на рис. 1-3.

Уровни ГХБ (рис. 1) во всех обследованных образцах не превышали 0.25 мкг/кг сырого веса, за исключением семги, продемонстрировавшей гораздо более высокую степень загрязненности (0.82 мкг/кг), что вероятно определяется особенностями миграции проходной рыбы, которая подолгу задерживается в устьях рек (потенциально загрязненных различными поллютантами) перед заходом в них на нерест из Баренцева моря. Содержание же ГХБ в морской треске находится в диапазоне концентраций, выявленных в пресноводных озерных видах рыбы, как лососевых, так и нелососевых пород.

Сумма ДДТ (рис. 2) в большинстве обследованных образцов не превышала 1.7 мкг/кг сырого веса, за исключением семги, сига и налима, в образцах которых сумма ДДТ достигала 3.5-4.5 мкг/кг. Максимальный уровень суммарного ДДТ был зарегистрирован в одной из пулированных проб сига – 8.3 мкг/кг, что в 36 раз ниже ПДК для пресноводной рыбы и в 24 раза ниже ПДК для морской рыбы. В мясе лося уровень суммарного ДДТ был ниже ПДК для мяса млекопитающих в 125 раз, в мясе обследованных проб птицы – в 150 раз ниже соответствующего ПДК.

Определенные умозаключения о «давности» экспозиции к ДДТ обследованных видов фауны можно сделать, используя соотношение ДДЕ/ ДДТ (рис. 2), как индикатор процессов на-

Таблица 1

ПДК СОЗ в сырых пищевых продуктах, мг/кг сырого веса [2]

	ДДТ	ГХЦГ (α, β, γ)	Линдан	ПХБ	ГХБ	Хлордан	Гептахлор	Альдрин, дильдрин	Эндрин
Мясо млекопитающих	1.0	0.1	0.1	-	-	0.05	0.2	0.2	-
Мясо птицы	0.3	0.1	0.05	-	-	0.5	0.2	0.2	0.1
Рыба (мышцы)	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-
Пресноводная рыба (мышцы)	0.3	0.03	-	-	-	-	-	-	-
Морская рыба (мышцы)	0.2	0.2	-	-	-	-	-	-	-

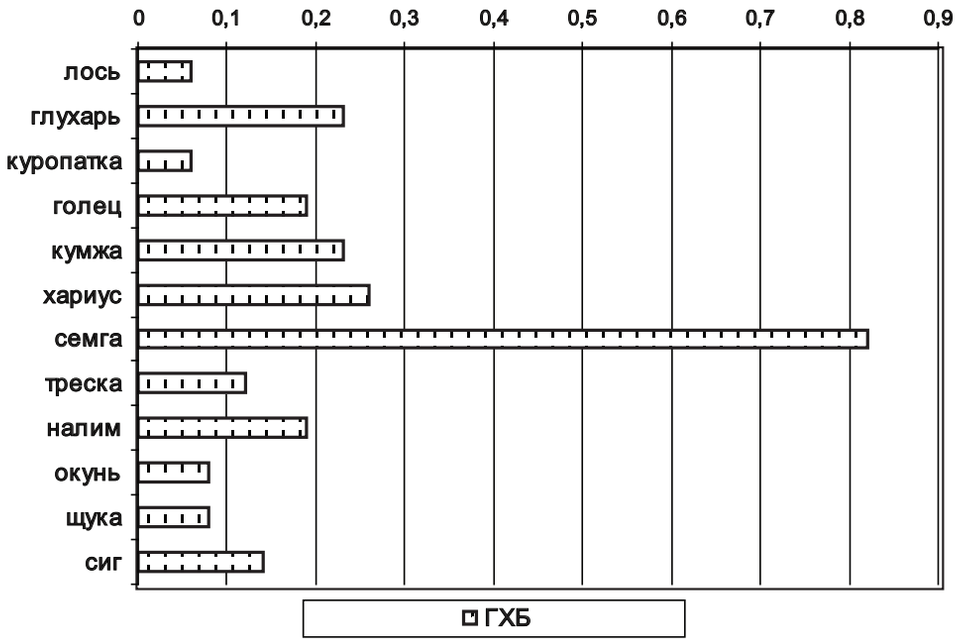

Рис. 1. Концентрации ГХБ (среднее, мкг/кг сырого веса) в местных продуктах питания в Печенгском районе Мурманской области.
Пояснения: ГХБ - гексахлорбензол
ОСЬ АБСЦИСС – концентрации ГХБ (среднее, мкг/кг сырого веса);
ОСЬ ОРДИНАТ – наименование местных продуктов питания.

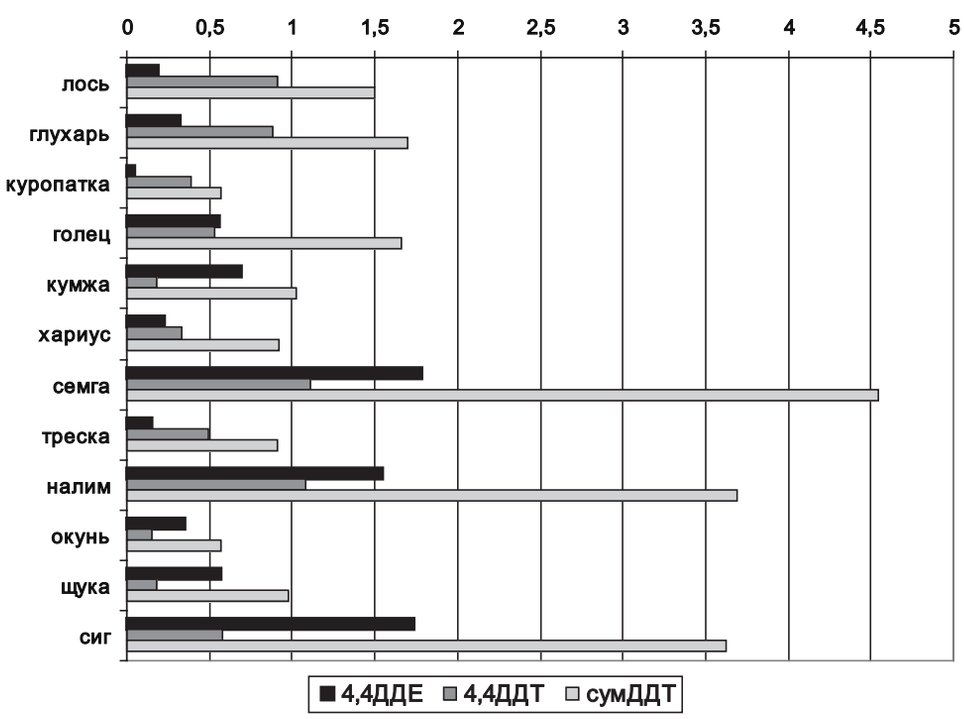

Рис. 2. Концентрации метаболитов и суммы ДДТ (среднее, мкг/кг сырого веса) в местных продуктах питания в Печенгском районе Мурманской области.

Пояснения:
ДДТ - дихлородифенилтрихлорэтан
4,4ДДЕ - дихлородифенилдихлороэтилен
ОСЬ АБСЦИСС – концентрации метаболитов и суммы ДДТ (среднее, мкг/кг сырого веса);
ОСЬ ОРДИНАТ – наименование местных продуктов питания.

копления-выведения метаболитов ДДТ в организме животных – чем выше уровень 4,4ДДЕ (наиболее стойкий метаболит) по отношению к 4,4ДДТ, тем более «давнее» загрязнение наблюдается. В то время как в лосе, глухаре и куропатке отношение ДДЕ/ДДТ очень низкое, что свидетельствует о недавнем поступлении в организм «свежего» ДДТ (вероятно по причине интенсивной миграции лосей и птиц и возможного контакта с загрязненной кормовой базой), в шести видах рыбы (кроме гольца, хариуса и трески) отношение ДДЕ/ДДТ весьма высокое, характеризующее давнее загрязнение ДДТ водоемов, где были отобраны образцы рыбы.

Выявленные в исследованных образцах концентрации суммы ПХБ (рис. 3) находились в диапазоне 1.2-4.3 мкг/кг, за исключением семги, где уровень суммы ПХБ достигал 8.8 мкг/кг. При этом максимальные уровни ПХБ, обнаруженные в семге, оказались в 220 раз ниже действующей ПДК. Конгенерный состав суммарного ПХБ в образцах местной фауны представлен в таблице 2.

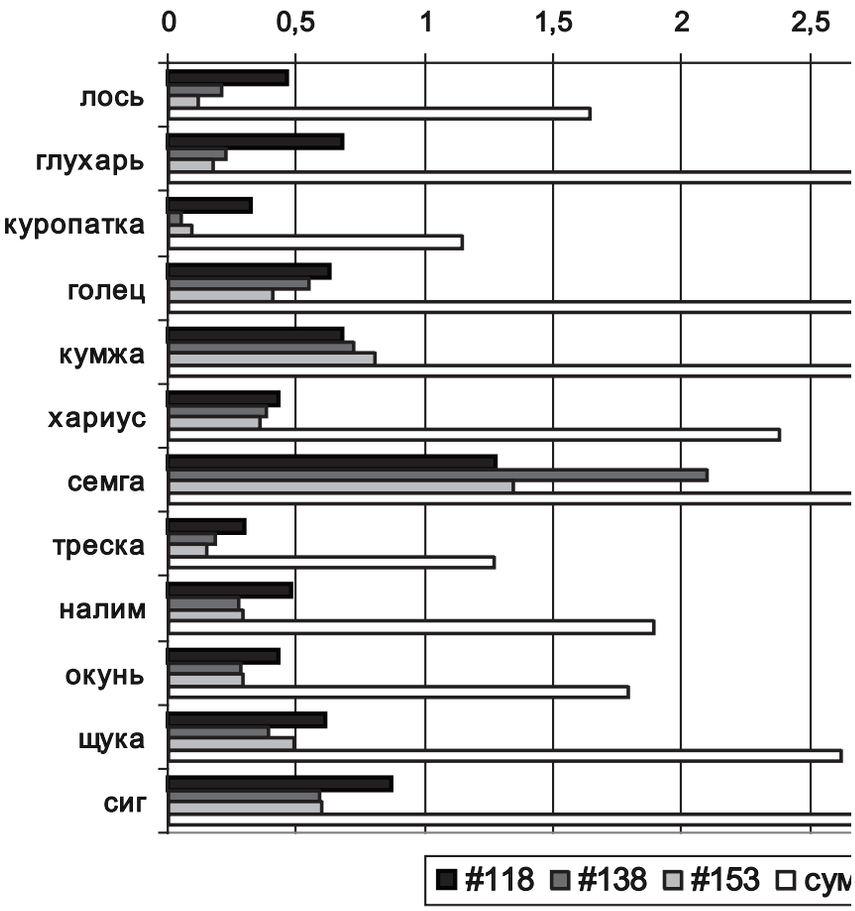

Рис. 3. Концентрации конгенеров #118, #138, #153 и суммы ПХБ (среднее, мкг/кг сырого веса) в местных продуктах питания в Печенгском районе Мурманской области.

Пояснения:
ПХБ - полихлорированные бифенилы
ОСЬ АБСЦИСС – концентрации конгенеров и суммы ПХБ (среднее, мкг/кг сырого веса);
ОСЬ ОРДИНАТ – наименование местных продуктов питания.

В целом во всем видовом составе отобранных образцов мяса, птицы и рыбы преобладали (табл. 2) пять конгенеров ПХБ (из пятнадцати исследованных): планарный диоксиноподобный #118 (22% в среднем по всем пробам) и четыре непланарных: #99, #101, #138 и #153. Низкохлорированные #28 и #31, непланарный #128, диоксиноподобный #156, а также высокохлорированные #170, #180, #183 и #187 конгенеры редко детектировались в отобранных пробах. Обращает на себя внимание особенно высокий процент #99, #101 и #118 конгенеров в куропатке при практическом отсутствии других конгенеров. Интересен факт наличия почти полного перечня конгенеров ПХБ у проходной семги и озерной кумжи (у последней не регистрируются лишь низкохлорированные) при меньшей доле #118 конгенера, в отличие от остальных видов рыбы, в том числе от морской трески, для которой характерен высокий уровень #99 конгенера – в 6 раз выше, чем у семги. Выявленные различия в содержании отдельных конгенеров ПХБ в отобранных образцах местной фауны определяются, прежде всего, разницей в кормовой базе отдельных ее видов, которая, в свою очередь, имеет неодинаковую степень загрязненности поллютантами разных звеньев пищевых цепей (из-за различий в интенсивности процессов биоаккумуляции-биомагнификации), а также видовыми (у разных пород рыбы) особенностями метаболизма СОЗ.

Географические различия содержания СОЗ в озерной рыбе. Для оценки географических различий уровней СОЗ в отдельных видах рыбы использовались данные только по трем видам: окунь, сиг и щука – в силу того, что пулированные образцы только этих видов были получены минимум по четырем из пяти обследованных озер, находящихся на разной удаленности от производств Печенганикеля.

Уровни ГХБ в сравниваемых трех видах рыбы были низкими (в пределах 0,15 мкг/кг сырого веса) и схожими во всех исследуемых озерах независимо от географического положения. Более высокий уровень ГХБ (0,25 мкг/кг) был отмечен

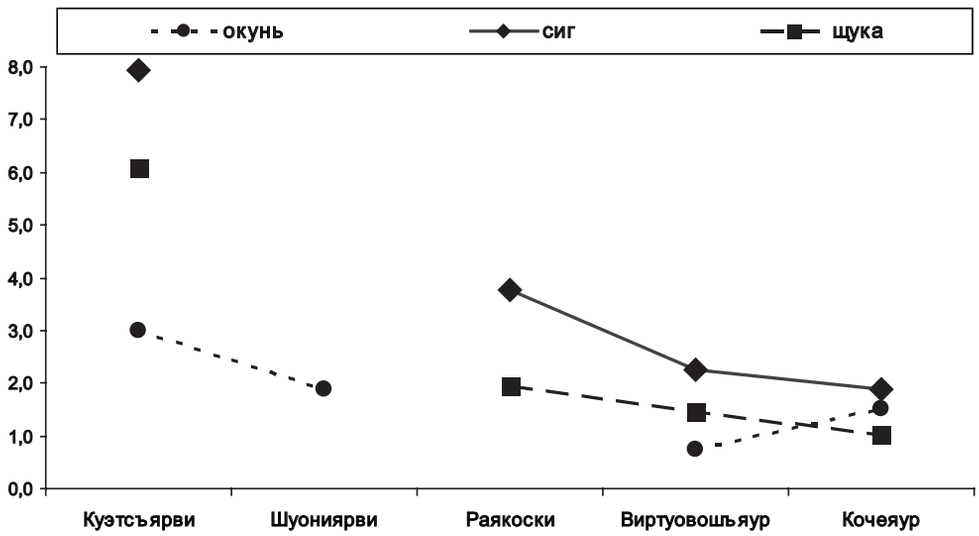

Рис. 4. Концентрации суммы ПХБ (среднее, мкг/кг сырого веса) в окуне, сиге и щуке в пяти озерах Печенгского района Мурманской области.

Пояснения:
ПХБ - полихлорированные бифенилы
ОСЬ АБСЦИСС – наименования озер, откуда были взяты пробы трех видов рыбы;
ОСЬ ОРДИНАТ – концентрации суммы ПХБ (среднее, мкг/кг сырого веса).

в сиге из оз. Раякоски, куда впадают воды из финского оз. Инари. Ситуация с ДДТ была несколько иной – уровни суммарного ДДТ, максимальные во всех трех видах рыбы из оз. Куэтсъярви (принимающего стоки с комбината Печенганикель), постепенно снижались по мере нарастания удаленности озер от комбината, достигая разницы в 2-2,5 раза в оз. Кочеяур в 108 км от производственных площадок. При этом концентрации ДДТ в сиге были наиболее высокими во всех озерах, особенно в оз. Раякоски (до 8 мкг/кг), от которого выше по течению р. Патсойоки (вытекающей из финского оз. Инари) расположены 3 гидроэлектростанции, эксплуатируемые с 1950-х годов.

Географические различия уровней ПХБ в пяти озерах представлены на рис. 4 – прослеживается очевидное трех-четырехкратное снижение суммарного ПХБ в трех видах рыбы с ростом расстояния от комбината, возле которого (оз. Куэтсъярви) все отобранные образцы оказались наиболее загрязненными.

Результаты по рыбе оз. Куэтсъярви, полученные нами в нынешнем исследовании, прямо перекликаются с данными норвежско-российского проекта 2004-2005 годов [6], где тоже были выявлены наиболее высокие (в сравнении с четырьмя приграничными к Печенгскому району озерами Норвегии) концентрации СОЗ в пулированных образцах сига оз. Куэтсъярви: ГХБ – 0,6 мкг/ кг сырого веса мышц, сумма ДДТ – 17,5 мкг/кг, сумма ПХБ – 21 мкг/кг; кроме того в сиге были обнаружены следовые количества хлорданов и ГХЦГ. Наше исследование по прошествии восьми лет демонстрирует несколько меньшие концентрации СОЗ в рыбе оз. Куэтсъярви, что вряд ли может объясняться снижением промышленных сбросов комбината «Печенганикель», т.к. по официальным данным Министерства природных ресурсов и экологии Мурманской области [3] в бассейне реки Патсойоки наиболее загрязненным водотоком является река Колос-йоки (впадает в оз. Куэтсъярви), куда в основном сбрасываются недостаточно-очищенные сточные воды ОАО «Кольская ГМК» с промплощадки в п.Никель; сброс этих вод в 2011г. увеличился до 5,1 млн.м^3.

Здесь важно подчеркнуть, что еще никем не было показано присутствие СОЗ в сточных водах комбината, хотя металлургическое производство (особенно, процессы плавки металлов) потенциально может сопровождаться выделением хлорорганических соединений; в данном контексте нельзя исключать и иные непроизводственные источники СОЗ в самом п. Никель, откуда вместе с промышленными выбросами СОЗ попадают в оз. Куэтсъярви. Результаты эколого-геоморфологических исследований [1] говорят о том, что оз. Куэтсъярви и протока Сальмиярви, представляет собой, по сути, коллектор в системе водных бассейнов, где постоянно сохраняется высоко опасный уровень загрязнения донных отложений и воды (следовательно, и рыбы). Принимая во внимание строение водных бассейнов в окрестностях п. Никель, можно констатировать, что данная территория является «накопителем» поллютантов, когда вынос загрязняющих веществ за ее пределы минимален. Таким образом, в дальнейшем можно ожидать ухудшения экологической обстановки на данной территории [1].

При сопоставлении полученных нами результатов анализа СОЗ в пресноводной рыбе и куропатке Печенгского района с соответствующими результатами, полученными в рамках GEF/ AMAP проекта 2001-2003 годов [7] по аналогич-

Таблица 2

Долевой состав конгенеров ПХБ (%) в местных продуктах питания в Печенгском раойоне Мурманской области

конгенеры ПХБ	лось	глухарь	куро-патка	голец	кумжа	хариус	семга	треска	налим	окунь	щука	сиг
#28		8,4					3,5					
#31							2,0					
#52	4,4	13,9	8,3	3,1	1,7	6,5	7,1	4,6		11,4	9,8	4,4
#99	11,2	19,8	33,1	12,5	10,6	17,3	4,2	24,9	10,5	9,9	10,3	11,6
#101	11,8	12,5	22,1	10,7	12,3	11,4	10,8	11,5	10,4	9,5	11,6	13,5
#105	13,4	9,4		8,6	7,3	11,2	9,1	9,4	12,0	8,9	9,8	8,3
#118	27,8	23,0	28,2	19,1	15,6	18,1	13,9	23,6	25,4	21,2	23,6	23,8
#156				1,8	1,6		2,3		3,2	5,6		4,2
#128				8,5	6,4		2,2		3,3			
#138	12,8	7,3		16,7	16,6	16,2	23,0	14,3	14,3	14,0	16,6	14,3
#153	7,6	5,7	8,3	12,5	18,5	15,2	14,6	11,8	15,4	14,0	18,3	15,6
#170					1,8							
#180	11,0			6,6	3,9	4,1	1,3		5,6	5,5		4,2
#183					1,6		1,6					
#187					2,1		4,3					
∑ПХБ	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

ным видам фауны в Ловозерском районе (бассейн реки Воронья севернее с.Ловозеро), следует отметить, что видоспецифичные средние уровни основных СОЗ (ДДТ, ПХБ, ГХБ) низки и находятся в одних и тех же диапазонах в обоих сравниваемых районах (рис. 1-3), что подтверждает глобальность источников и путей переноса изучаемых СОЗ на Кольском полуострове. Исключения для Печенгского района составляют два из обследованных нами пяти озер, где в трех видах рыбы выявлены повышенные в 2-4 раза уровни СОЗ относительно соответствующих уровней в рыбе «чистых» озер Шуониярви, Виртуовошъяур и Кочеяур. Повышенные уровни СОЗ в рыбе озер Куэтсъярви и Раякоски, очевидно, связаны с их расположением в зонах промышленного влияния.

Выводы.

• Местные продукты питания (прежде всего рыба) в Печенгском районе Мурманской области составляют значительную долю в рационе питания населения.

• Из 40 проанализированных СОЗ в местных продуктах питания (мясе лося, глухаря, куропатки и девяти видов рыбы) концентрации половины изучаемых поллютантов были ниже предела определения; детектируемыми были только ГХБ, 6 метаболитов ДДТ и весь спектр ПХБ.

• Сопоставление выявленных концентраций СОЗ во всем видовом составе отобранных проб местной фауны с действующими в РФ гигиеническими нормативами показало, что уровни ГХБ, ДДТ и ПХБ (доли-единицы мкг/кг сырого веса) в исследованных образцах были в десятки-сотни раз ниже соответствующих ПДК.

• Из пятнадцати исследованных конгенеров ПХБ во всех образцах фауны преобладали пять конгенеров: #118, #99, #101, #138 и #153.

• При анализе метаболитов ДДТ в большинстве видов рыбы получены высокие величины соотношения ДДЕ/ДДТ, что характеризует давнее загрязнение ДДТ водоемов, где были отобраны образцы рыбы.

• Схожесть видоспецифичных средних уровней основных СОЗ в пробах рыбы и птицы, отобранных в Печенгском и Ловозерском районах (на территориях вдали от промышленного влияния), подтверждает глобальность источников и путей переноса изучаемых СОЗ на Кольском полуострове.

• Отмечено снижение уровней СОЗ в озерной рыбе с ростом расстояния от комбината Печенганикель. Рыба из озера Куэтсъярви (вблизи п. Никель), куда сбрасываются недостаточно-очищенные сточные воды комбината, наиболее загрязнена СОЗ.

• Проходную семгу следует считать наиболее контаминированной всей палитрой исследованных СОЗ. Среди озерной рыбы наиболее загрязненным видом оказался сиг.

• Невысокие уровни присутствия СОЗ в местных продуктах питания, полученные в данном исследовании, могут рассматриваться как незначительный вклад в общую экспозицию к вредным веществам населения Печенгского района Мурманской области. При этом обнаруженные ранее высокие уровни содержания некоторых токсичных металлов в этих же (и других) местных продуктах в Печенгском районе, предполагают разработку рекомендаций по ограничению их потребления населением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Волков А.В.* Эколого-геоморфологические исследования в речных бассейнах на северо-западе Мурманской области. В кн.: Труды 3-й Междунар. науч.-практ. конф. «Экология речных бассейнов». Под общ. ред. проф. Т.А. Трифоновой; Владим. гос. ун-т. Владимир; 2005:111-113.
2. ГН 1.2.3111-13 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды». Москва; 2014.
3. Доклад о состоянии и об охране окружающей среды Мурманской области в 2011 году. Мурманск: ООО «Ростсервис»; 2012.
4. *Дударев А.А., Душкина Е.В., Чупахин В.С., Сладкова Ю.Н., Бурова Д.В., Гущин И.В.* и др. Содержание металлов в местных продуктах питания Печенгского района Мурманской области. Медицина труда и промышленная экология. 2015; 2:35-40.
5. AMAP, 2004. Persistent Toxic Substances, Food Security and Indigenous Peoples of the Russian North. Final Report. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, 2004.
6. *Christensen G.N., Savinov V., Savinova T., Alexeeva L., Kochetkov A., Konoplev A.* et al. Screening studies of POP levels in fish from the selected lakes in Paz watercourse. Akvaplan-niva report no: APN-514.3665.02. Tromso, Norway; 2007.
7. *Klopov V., Bulgakov A.* PTS levels in biota and biomagnifications in food chains // Chapter 6 in the AMAP 2004: Persistent Toxic Substances, Food Security and Indigenous Peoples of the Russian North. Final Report. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, 2004:81-122.

REFERENCES:

1. *Volkov A.V.* Ecological-geomorphological research in river basins in northwestern Murmansk oblast. In: Proceedings of the 3rd Intern. scientific and practical "Ecology of river basins". Conf. Under edition of prof. T.A. Trifonova; Vladimir state Univ. Vladimir; 2005:111-113 (in Russian)
2. GN 1.2.3111-13. Hygienic normatives of pesticides content in environmental objects. Moscow, 2014 (in Russian)
3. Report on the status and protection of environment in Murmansk oblast in 2011. – Murmansk: "Rostservice"; 2012 (in Russian)
4. *Dudarev A.A., Dushkina E.V., Chupakhin V.S., Sladkova Y.N., Burova D.V., Gushchin I.V.* et al. Metal content in local food in Pechenga district of Murmansk oblast. Occupational Medicine and industrial ecology. 2015; 2:35-40 (in Russian).
5. AMAP, 2004. Persistent Toxic Substances, Food Security and Indigenous Peoples of the Russian North. Final Report. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, 2004.
6. *Christensen G.N., Savinov V., Savinova T., Alexeeva L., Kochetkov A., Konoplev A.* et al. Screening studies of POP levels in fish from the selected lakes in Paz watercourse. Akvaplan-niva report no: APN- 514.3665.02. Tromso, Norway, 2007.
7. *Klopov V., Bulgakov A.* PTS levels in biota and biomagnifications in food chains. In: Chapter 6 in the AMAP 2004: Persistent Toxic Substances, Food Security and Indigenous Peoples of the Russian North. Final Report. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, 2004:81-122.

A.A. Dudarev[1], E.V. Dushkina[1], Y.N. Sladkova[1], D.V. Burova[1], I.V. Gushchin[2], L.V. Talykova[2], A.N. Nikanov[2], L.A. Lukicheva[3]

PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPs) IN LOCAL FOOD IN THE PECHENGA DISTRICT OF THE MURMANSK REGION

[1]Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, 191036, Saint-Petersburg, Russian Federation
[2] Kola Research Laboratory of Occupational Health of Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, Kirovsk, 184250, Murmansk region, Russian Federation
[3] Murmansk Region Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 183038, Murmansk, Russian Federation

Within the framework of the International Project KolArctic «Food and health security in the Norwegian, Finnish and Russian border region» carried out in the Pechenga district of the Murmansk region in Autumn 2013, a selection of local foods of animal origin was performed including 9 kinds of fish from 5 lakes at different distances away from the Nickel settlement; a survey of 400 inhabitants was also carried out. Local foods (primarily fish) make a significant part of the population's dietary. The concentration of 40 persistent organic pollutants (POPs) in foods was analyzed in a laboratory of the Scientific-Production Association «Typhoon». Levels of HCB, DDT, PCB (units mkg/kg fresh weight) in samples investigated were tenfold to hundredfold lower than corresponding MACs. Of 15 congeners investigated, five congeners #118. #99, #101, #138 and #153 prevailed in all fauna samples. For the majority of types of fish, high magnitudes of DDE/DDT ratios were found out which evidences of a long-ago pollution of water basins with DDT. It was noted a decrease of POPs levels in lake fishes with the increase in distance from Pechenga Nickel. The fish from the lake Kuetsyarvi into which waste water is discharged is the most polluted with POPs. Of all kinds of local fauna, salmon contains a maximum concentration of POPs and of lake fishes, it is cisco. Low levels of POPs in local foods found out in the present investigation may be considered as a small contribution to the general exposition of the Pechenga district population to harmful substances.

***Keywords**: foodstuff, fish, persistent organic pollutants (POPs), DDT, PCB, HCB, exposure, Murmansk region, Russian Arctic.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

УДК 615.9 :616-009

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПЛАЗМИД НА МОДЕЛИ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МАЛАТИОНОМ

В.В. Шилов[1], М.А. Юдин[2], Т.В. Щербаков[1], О.А. Беличенко[1]

[1] Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, 195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

На модели периферической нейропатии, вызванной трехкратным введением крысам малатиона в дозе 0,5 ЛД$_{50}$, показана эффективность применения средств генной терапии: рекомбинантных плазмидных ДНК (РПД), кодирующих в организме наработку факторов роста (фактор роста нервов (NGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и соматолиберина-1). Наибольшим защитным действием в отношении нервной ткани обладала РПД NGF и РПД VEGF. По данным электрофизиологических исследований препараты на основе этих плазмидных конструкций оказывали положительный эффект уже через неделю после повреждения, а к 21-м сут полностью устраняли проявления нейропатий.

Ключевые слова: *малатион, периферические нейропатии, рекомбинантные плазмидные ДНК, факторы роста.*

Введение. Сегодня вопрос терапии периферических нейропатий, вызванных воздействием химического фактора, остается открытым. Известно, что на фоне воздействия фосфорорганическими соединениями, и в первую очередь малатионом, риск развития нейропатий достигает 25-60 %. Данный яд обладает множеством механизмов действия на центральную и периферическую нервную системы [1]. В ходе экспериментов на крысах было установлено, что при отравлении малатионом морфологическим изменениям подвергаются эритроциты. Изменение их цитоскелета приводит к закупорке сосудов, что ведет к нарушениям микроциркуляции, а VEGF способствует процессу реваскуляризации. Отравление малатионом ведет к гибели нейронов, повреждению определенных участков нервного волокна, активации свободно-радикальных процессов [2], демиелинизации нервных волокон и дегенерации аксонов [3], что в конечном итоге ведет к нарушению нервно-мышечной передачи и развитию нейропатии. В виду этого терапия фармакопейными препаратами (реактиваторы холинэстеразы, производные адамантана, витамины, препараты, улучшающие микроциркуляцию, пластический и энергетический обмены) не дает должного результата [7].

Низкая эффективность нейротропных средств делает жизненно-необходимым решение вопроса поиска принципиально новых препаратов для лечения и реабилитации больных с поражением периферической нервной системы [4]. К числу таких препаратов относят плазмидные конструкции или факторы роста, отвечающие в организме за наработку определенных белков [5]. Так, в частности, применение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) способствует ангиогенезу и обра-

Шилов Виктор Васильевич (ShilovViktorVasil'evich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vshilov@inbox.ru
Юдин Михаил Анатольевич (Judin Mikhail Anatol'evich), доцент кандидат медицинских наук заместитель начальника отдела Научно-исследовательского испытательного института военной медицины Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, 195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, mikhail.judin@gmail.com
ЩербаковТарас Владимирович (Shherbakov Taras Vladimirovich), аспирант ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, taraskbr@yandex.ru
Беличенко Ольга Александровна (Belichenko Olga Alexandrovna), лаборант-исследователь лаборатории токсикологии ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, sznc.viv@gmail.com

зованию Шванновских клеток, что приводит к улучшению микроциркуляции и регенерации поврежденных нейронов [10].

Применение генно-терапевтических средств на основе плазмидной ДНК, вызывающих в организме наработку факторов роста, очень удобно и эффективно, что выражается минимальной частотой введения препарата (1-3 инъекции) и контролируемым сроком синтеза целевого белка в организме человека [8]. Использование плазмидных конструкций уменьшает проявление, а в ряде случаев полностью предотвращает развитие нейропатии.

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния ДНК плазмид, вызывающих в организме наработку факторов роста, на течение малатион-индуцированной нейропатии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. №708н «Об утверждении правил лабораторной практики» на крысах-самцах Вистар, массой 180-220 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. Все животные пребывали на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде, и до начала эксперимента проходили 2-недельный карантин.

Периферическую нейропатию моделировали ежедневным внутрижелудочным (в/ж) введением малатиона в дозе 0,5 $ЛД_{50}$.Крысы были разделены на 6 групп, по 10 в каждой (3 группы контроля, 3 группы с введением факторов роста). Малатион вводили крысам в течение 3-х дней. Для уменьшения риска гибели животных в группах им внутримышечно вводили холинолитик – атропин в дозе 1 мг/кг.

В ходе эксперимента у животных прослеживали динамику развития нейропатий на фоне применения средств генной терапии (рекомбинантная плазмидная ДНК NGF, VEGF и соматолиберина-1 (НПО «АТГ «СервисГен»)). ДНК плазмиды вводили животным через неделю после первой интоксикации малатионом. Препараты вводили внутримышечно в тече-

Таблица 1

Показатели ЭНМГ седалищного нерва крыс после отравления малатионом в дозе 0,5 $ЛД_{50}$трехкратно и лечения РПД NGF (M± m, n=10)

Сутки	Показатели электронейромиографии				
	Порог раздражения, мА	Максимальный М-ответ, мА	Амплитуда М-ответа, мВ	Площадь М-ответа, мВ·мс	Длительность М-ответа, Мс
После отравления малатионом					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,02	25±0,12	26,8±0,14	1,9±0,02
7-е	0,7±0,02***	1,7±0,02**	23,7±0,14***	27,9±0,14***	2,1±0,03***
14-е	0,7±0,01**	1,6±0,02***	22,9±0,12***	29,5±0,11***	2,2±0,02***
21-е	0,7±0,02***	1,6±0,01***	22,2±0,15***	31,8±0,12	2,3±0,01
После лечения РПД NGF					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,01	25,3±0,09	27±0,18	1,9±0,01
7-е	0,6±0,02	1,6±0,03***	23,8±0,12***	28,4±0,14***	2±0,02***
14-е	0,7±0,03**	1,7±0,02***	24,5±0,15**	27,9±0,16**	2±0,03*
21-е	0,6±0,02	1,8±0,01	25,2±0,13*	26,9±0,13	1,9±0,02

Примечание:
* - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,05;
** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,01;
*** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,001

ние 3-х дней в суммарной дозировке 0,5 мг/кг. Плазмиды вводили равными частями в 3 инъекции по окружности бедра. Группа контроля получала воду для инъекций.

Развитие нервно-мышечных поражений отслеживали на большеберцовом нерве методом непрямой электронейромиографии (ЭНМГ). Основными показателями, по которым судили о развитии нейропатии, являлись амплитуда М-ответа, его площадь и длительность [6]. Оценку данных параметров проводили в динамике на 7, 14, 21-е сутки после воздействия малатионом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программыStatistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Трехдневные аппликации малатиона в дозе 0,5 $ЛД_{50}$ позволили смоделировать развитие нейродегенеративных процессов уже через неделю от момента первого введения яда. В этот срок во всех опытных группах развивались признаки нарушения нервно-мышечной передачи, что проявлялось снижением амплитуды М-ответа, увеличением его площади и длительности.

Через 7 сут после введения малатиона значимых отличий показателей ЭНМГ между контрольной и опытными группами выявлено не было.

Через 14 сут после воздействия малатионом у животных, получавших РПД NGF (табл. 1) и РПД VEGF (табл. 2), отмечали положительную динамику нервно-мышечной проводимости. На это указывали рост амплитуды М-ответа, частичное снижение его площади и длительности.

Наиболее выраженное влияние оказывала РПД NGF. Через 14 сут показатели ЭНМГ в группе животных, получавших плазмидуNGF, превосходили по абсолютным значениям группу контроля, а по площади М-ответадостигали фоновых величин. Через 21 сут после отравления показатели ЭНМГ в этой опытной группе соответствовали фоновым

Таблица 2

Показатели ЭНМГ седалищного нерва крыс после отравления малатионом в дозе 0,5 $ЛД_{50}$ трехкратно и лечением РПД VEGF (M± m, n=10)

	Показатели электронейромиографии				
Сутки	Порог раздражения, мА	Максимальный М-ответ, мА	Амплитуда М-ответа, мВ	Площадь М-ответа, мВ*мс	Длительность М-ответа, Мс
После отравления малатионом					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,02	25,3±0,12	26,6±0,13	1,9±0,02
7-е	0,7±0,02***	1,7±0,02**	23,5±0,14***	27,8±0,14***	2,1±0,01***
14-е	0,6±0,02	1,7±0,02**	22,7±0,12***	29,3±0,12***	2,2±0,02***
21-е	0,7±0,02***	1,6±0,01***	22,5±0,15***	31,9±0,13	2,2±0,02***
После лечения РПД NGF					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,01	25,5±0,17	27,4±0,17	2±0,02
7-е	0,7±0,03**	1,7±0,02***	24,3±0,15	28,9±0,13***	2,1±0,03*
14-е	0,7±0,02***	1,7±0,03**	24,7±0,18**	28,5±0,15**	2,1±0,01***
21-е	0,6±0,02	1,8±0,01	23±0,13***	29,8±0,17***	2±0,03

Примечание:
* - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,05;
** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,01;
*** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,001

значениям, в то время как в группе контроля отмечали снижение амплитуды М-ответа в 1,2 раза, увеличение его площади и длительности в 1,2 раза. Восстановление параметров ЭНМГ по сравнению с контрольной группой иллюстрирует эффект NGF и доказывает его важную роль в процессе образования и восстановления нейронов после воздействия малатионом [11].

Схожие данные прослеживали в отношении опытной группы, получавшей плазмиду VEGF (табл. 2).

Однако в отличие от РПД NGF эффект после применения VEGF наступал раньше, в течение 1 нед после воздействия малатионом. Результаты о быстродействии РПД VEGF подтверждали данные литературы о достижении ожидаемого эффекта в кратчайшие сроки [9].

Через 21 сут у животных, получавших РПД VEGF, показатели ЭНМГ практически соответствовали фоновым значениям и превосходили показатели группы контроля. Однако динамика значений максимального М-ответа и его длительности позволяла предположить об ухудшении нейромышечной проводимости в этот срок.

РПД соматолиберина-1 не обладала лечебным действием, что подтверждалось отсутствием различий между значениями ЭНМГ у данной группы животных с контрольной группой (табл. 3).

Показатели ЭНМГ в данной группе животных позволяли говорить о сохранении дегенеративно-дистрофических процессов к 21 сут после воздействия малатионом.

Проведенные исследования показали эффективность применения различных факторов роста на модели периферической нейропатии, вызванной малатионом. Наибольшим лечебным действием обладает плазмида NGF, а быстродействием плазмида VEGF. Умень-

Таблица 3

Показатели ЭНМГ седалищного нерва крыс после отравления малатионом в дозе 0,5 ЛД$_{50}$ трехкратно и лечением РПД соматолиберина-1(M± m, n=10)

	Показатели электронейромиографии				
Сутки	Порог раздражения, мА	Максимальный М-ответ, мА	Амплитуда М-ответа, мВ	Площадь М-ответа, мВ*мс	Длительность М-ответа, Мс
После отравления малатионом					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,02	25,5±0,14	26,7±0,13	1,9±0,02
7-е	0,7±0,03***	1,7±0,02**	23,9±0,14	27,8±0,13***	2,2±0,03***
14-е	0,6±0,02**	1,7±0,02**	22,5±0,12***	29,3±0,12***	2,2±0,02***
21-е	0,7±0,02***	1,6±0,01***	22,1±0,15***	31,5±0,12***	2,3±0,01
После лечения РПД соматолиберина-1					
Фон	0,6±0,01	1,8±0,01	24,8±0,14	26,3±0,17	1,9±0,01
7-е	0,7±0,02***	1,7±0,03*	24±0,14**	27,9±0,11	2±0,02***
14-е	0,7±0,01	1,6±0,02***	23,1±0,13	29,1±0,13***	2,1±0,02
21-е	0,7±0,02***	1,6±0,02***	22,6±0,18	31±0,12***	2,2±0,03***

Примечание:
* - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,05;
** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,01;
*** - отличия по отношению к фоновым значениям достоверны при p≤0,001

шение эффективности РПД VEGF в отличие от NGF через 21 сут после воздействия малатионом позволяют предположить об уменьшении роли нарушений микроциркуляции в развитии периферической нейропатии.

Заключение. На представленной модели малатион-индуцированной нейропатии показано, что фактор роста нервов (NGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) замедляют или способствуют обратному течению нарушений нервно-мышечной проводимости. Эффективность применения РПД NGF прослеживается через 14 сут после его курсового введения крысам, тогда как эффективность VEGF – через 7 сут. Результаты, полученные в эксперименте, позволяют рекомендовать генно-терапевтические препараты в качестве средств терапии полинейропатий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Куценко С. А.* Основы токсикологии. 2002; 327-328.
2. *Куценко С. А.* Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. 2004
3. *Rinsho S.* Polyneuropathy: diagnosis and treatment. 2007; Vol.47, №11, 769-773.
4. *Grogan P.M., Katz J.S.* Toxic neuropathies /NeurolClin. 2005; Vol. 23, № 2, P. 377-396.
5. *Мжаванадзе Н.Д., Бозо И.Я., Калинин Р.Е., Деев Р.В.* Реалии и перспективы применения генной терапии в сердечно-сосудистой хирургии. Клеточная трансплантология и клеточная инженерия. 2013; Том VII, №2.
6. *Николаев С. Г.* Практикум по клинической электромиографии. 2003
7. *Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г., Ардабьева Т. В.* и др. Морфологические изменения эритроцитов как возможная причина низкой эффективности специфической терапии при отравлении карбофосом. Морфология, 1997.-Т. 112.-№6.-С-60-64
8. *Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Утешев Д. Б., Радаев С. М.* и др. Состояние и перспективы развития генотерапии в России. Вестник Росздравнадзора. 2011, №4.
9. *Деев Р. В., Калинин Р. Е., Червяков Ю. В., Грязнов С. В., Мжаванадзе Н. Д.* и др. Результаты применения гентерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического Центра им.Н.И.Пирогова. 2011, Т.6, №4
10. *Sondell M., Lundborg G., Kanje M.* Vascular endothelial growth factor stimulates Schwann cell invasion and neovascularization of acellular nerve grafts // Brain Res. – 1999 Nov 6. – Vol. 846, № 2. – P. 219-28.
11. *Масгутов Р. Ф., Ризванов А. А., Богов А. А.* (мл.), Галлямов А. Р. и др. Современные тенденции лечения периферических нервов. Неврология, практическая медицина 1-1 (13). Актуальные проблемы медицины. 2013. Т.2,

REFERENCES:

1. *Kucenko S.A.* Osnovy toksikologii. 2002; 327-328 (in Russian).
2. *Kucenko S.A.* Voennaja toksikologija, radiobiologija i medicinskaja zashhita. 2004 (in Russian).
3. *Rinsho S.* Polyneuropathy: diagnosis and treatment. 2007; Vol.47, №11, 769-773.
4. *Grogan P.M., Katz J.S.* Toxic neuropathies /NeurolClin. 2005; Vol. 23, № 2, P. 377-396.
5. *Mzhavanadze N.D., Bozo I.Ja., Kalinin R.E., Deev R.V.* Realii i perspektivy primenenija gennoj terapii v serdechno-sosudistoj hirurgii. Kletochnaja transplantologija i kletochnaja inzhenerija. 2013; Tom VII, №2 (in Russian).
6. *Nikolaev S.G.* Praktikum po klinicheskoj jelektromiografii. 2003 (in Russian).
7. *Prozorovskij V.B., Skopichev V.G., Ardab'eva T.V.* i dr. Morfologicheskie izmenenija jeritrocitov kak vozmozhnaja prichina nizkoj jeffektivnosti specificheskoj terapii pri otravlenii karbofosom. Morfologija, 1997.-T. 112.-№6.-S-60-64 (in Russian).
8. *Mironov A.N., Bunjatjan N.D., Uteshev D.B., Radaev S.M.* i dr. Sostojanie i perspektivy razvitija genoterapii v Rossii. Vestnik Roszdravnadzora. 2011, №4 (in Russian).
9. *Deev R.V., Kalinin R.E., Chervjakov Ju.V., Grjaznov S.V., Mzhavanadze N.D.* i dr. Rezul'taty primenenija genterapevticheskogo preparata «Neovaskulgen» u pacientov s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej: 1 god nabljudenij. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im.N.I.Pirogova. 2011, T.6, №4 (in Russian).
10. *Sondell M., Lundborg G., Kanje M.* Vascular endothelial growth factor stimulates Schwann cell invasion and neovascularization of acellular nerve grafts // Brain Res. – 1999 Nov 6. – Vol. 846, № 2. – P. 219-28.
11. *Masgutov R.F., Rizvanov A.A., Bogov A.A.* (ml.), *Galljamov A.R.* i dr. Sovremennye tendencii lechenija perifericheskih nervov. Nevrologija, prakticheskaja medicina 1-1 (13). Aktual'nye problemy mediciny. 2013. T.2 (in Russian).

V.V. Shilov[1], M.A. Judin[2], T.V. Shherbakov[1], O.A. Belichenko[1]

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT PLASMIDS IN A NEUROPATHY MODEL AT POISONING WITH MALATHION

[1]Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, 191036, Saint-Petersburg, Russian Federation
[2]Scientific Research Test Institute of Military Medicine, S.M. Kirov Medical Military Academy, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

The effectiveness of gene therapy agents application, i.e.: recombinant plasmid DNA (RPD) coding body growth factor production (nerve growth factor (NGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and somatoliberin-1) was shown using a model of peripheral neuropathy caused by a thrice-repeated 0.5 LD_{50} malathion injection to rats. RPD NGF and RPD VEGF were found to have the strongest nerve tissue protective effect. According to electrophysiological studies findings, the preparations based on these plasmid constructions exerted a positive effect as early as a week after the damage and completely removed neuropathy manifestations by the 21 day.

***Keywords**: malathion, peripheral neuropathies, recombinant plasmid DNA, growth factors.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

УДК 547.262 : 615.099

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.А. Халютин, Т.С. Соловьёва, В.С. Чирский, В.Л. Рейнюк, А.Е. Антушевич, А.Н. Гребенюк

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлены результаты исследования морфологических изменений печени при остром отравлении этиловым спиртом и коррекции комбинацией моликсана с семаксом. Этанол в виде 40% раствора вводили внутрижелудочно в дозе 12 г/кг, что соответствовало (1,5 $ЛД_{50}$). Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг, моликсан – внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг. Эффективность препаратов оценивали при профилактической (однократно за 1 ч до этанола), лечебно-профилактической (за 1 ч до и сразу после введения этанола), ранней лечебной (сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) и отсроченной лечебной (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих суток) схемах применения. Забор материала производили через 1 ч, 3 ч, 1 сут и 3 сут после моделирования алкогольной интоксикации. Установлено, что этанол в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ вызывает выраженные изменения печени в виде жировой, белковой, гидропической дистрофии, фокальных некрозов, стромально-клеточных реакций. Показано, что лечебно-профилактическое применение комбинации моликсана с семаксом значимо снижает интенсивность и распространенность дистрофических и некротических процессов, стромально-клеточных реакций в тканях печени.

Ключевые слова: *отравление, этанол, моликсан, семакс, печень, морфологическая структура.*

Введение. Отравления этанолом и его суррогатами часто встречаются как на территории Российской Федерации, так и в зарубежных странах [1, 2]. В последнее десятилетие в России ежегодно регистрируется от 20 до 45 тыс. смертельных случаев от отравления алкоголем, часто связанных с групповыми и массовыми интоксикациями [3]. Отравления этанолом и его суррогатами получили широкое распространение и на территории зарубежных стран: только за короткий период в 2011–2012 гг. жертвами массовых алкогольных отравлений стали 470 человек, из них с летальным исходом в Чехии – 27 человек, в Словакии – 17 человек, в Эквадоре – 21 человек [4]. В США от отравления алкоголем ежегодно умирает более 2200 человек [5, 6].

Действие этанола на организм носит системный характер, с поражением, прежде всего центральной нервной системы и жизненно важных паренхиматозных органов, в частности печени. Гепатотоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структур-

Халютин Денис Александрович (Halyutin Denis Aleksandrovich), адъюнкт при кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, hal-denis81@yandex.ru;
Соловьёва Татьяна Семёновна (Solovyeva Tatyana Semenovna), кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, soloveva70@list.ru;
Чирский Вадим Семёнович (Czerski Vadim Semenovich), доктор медицинских наук, начальник кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, начальник Центральной патологоанатомической лаборатории (МО РФ) – главный патологоанатом МО РФ, Российская Федерация, czerski@mail.ru;
Рейнюк Владимир Леонидович (Reynyuk Vladimir Leonidovich), доктор медицинских наук доцент, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vladton@mail.ru;
Антушевич Александр Евгеньевич (Antushevich Aleksandr Evgenyevich), доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории военной терапии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, mantushevich@mail.ru;
Гребенюк Александр Николаевич (Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, grebenyuk_an@mail.ru

но-функциональные нарушения печени в виде дистрофии (липофанероз) гепатоцитов с исходом в некроз отдельных и групп гепатоцитов со стромально-сосудистой реакцией [7, 8, 9, 10].

Высокая чувствительность печени к этанолу определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, печень – это первый орган, стоящий на пути токсиканта, резорбировавшегося во внутренние среды организма. Во-вторых, печень – основной орган, ответственный за метаболизм этанола. Поскольку это сопряжено с образованием высокореакционно-способного промежуточного продукта ацетальдегида и инициацией свободно-радикальных процессов, то в ходе метаболизма весьма вероятно повреждение органа.

Фармакологическая коррекция этих нарушений может осуществляться препаратами, обладающими нейро- и гепатотропным эффектами, например моликсаном и семаксом. В проведенных нами ранее исследованиях показано, что применение этих препаратов позволяет увеличить выживаемость крыс, подвергнутых воздействию высоких доз этанола [11]. Однако сведения о влиянии моликсана и семакса на морфологическую структуру печени при острых тяжелых отравлениях этанолом до настоящего времени отсутствуют.

Целью исследования явилось экспериментальное изучение морфологических особенностей гепатопротекторного действия пептидных препаратов моликсана и семакса при остром крайне тяжёлом отравлении этиловым спиртом.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 87 белых аутбредных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в однополых группах в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22±2°С. За сутки до эксперимента животных не кормили. Экспериментальные исследования проводили в осенне-зимний период. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [12] и в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. №708н «Об утверждении правил лабораторной практики».

В качестве токсиканта использовали 40% этанол, который вводили внутрижелудочно при помощи зонда в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ (12,0 г/кг). В связи с большим объемом вводимого раствора указанную дозу делили поровну на два введения через 15 мин.

Синтетический препарат – моликсан, синтезированный в ЗАО «Фарма ВАМ», представлял собой кристаллический порошок светло-желтого цвета. Перед введением моликсан предварительно растворяли в физиологическом растворе при одновременном размешивании. Раствор моликсана готовили непосредственно перед его введением крысам. Препарат вводили в виде 0,3% раствора внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг в объёме 1 мл на 100 г массы тела животного.

Семакс представляет собой оригинальный синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ 4-10: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенного гормональной активности. В эксперименте использовали семакс в виде 1% раствора назальных капель производства ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген» (Россия). Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг. Контрольные группы животных в тех же объёмах внутрибрюшинно и интраназально получали физиологический раствор.

Препараты применяли, используя 4 схемы введения: профилактическую (однократно за 1 ч до введения этанола), лечебно-профилактическую (за 1 ч до и сразу после введения этанола), раннее лечение (сразу после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих сут) и отсроченное лечение (через 30 мин после введения этанола, а затем один раз в день в течение 2 последующих сут).

Животные были разделены на 3 группы: 1-я – интактные животные, которых не подвергали фармакологическим и токсическим воздействиям (биологический контроль), 2-я – животные, которым вводили этанол и физиологический раствор в объемах, равных вводимым препаратам, 3-я – животные, которым вводили этанол и моликсан с семаксом по одной из 4-х вышеописанных схем введения.

Забор материала для морфологических исследований проводили через 1 ч, 3 ч, 1 сут и 3 сут после введения этанола. После вскрытия печень крыс извлекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [13]. Производили серийные срезы печени. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светооптическом микро-

скопе Leica (Германия) при 200- и 400-кратном увеличении.

Сравнительный анализ полученных результатов проводился по комплексу морфологических признаков:

– морфологическим проявлениям повреждения паренхимы (некротические и некробиотические морфологические признаки, распространенность, форма дистрофии, нарушение балочного строения);

– наличию и характеру стромальных клеточных реакций;

– характеру и степени выраженности компенсаторно-приспособительных процессов.

Результаты и обсуждение. В препаратах интактных животных было отмечено четкое дольковое строение печени с радиальным расположением балок, хорошо выраженными синусоидами. Гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой, мономорфными ядрами. Встречалось небольшое число двуядерных гепатоцитов, единичные гепатоциты с крупными полиморфными, гиперхромными ядрами. Портальные тракты тонкие с полнокровными сосудами, немногочисленными гистиоцитами (рис. 1).

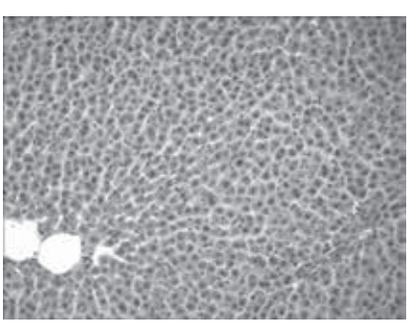

Рис. 1. Печень интактной крысы.
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 200).

При анализе срезов печени крыс, получавших этанол, показано, что дольки были значительно увеличены, не имели четких границ, синусы расширены, полнокровны, отмечалась дискомплексация печеночных балок 3 зоны. Имелось постепенное нарастание распространенности и интенсивности дистрофии гепатоцитов с субтотальным повреждением в виде мелкокапельной жировой, зернистой дистрофии к концу 1 сут и гидропической дистрофии на 3 сут. На этом фоне отмечались участки некробиоза и некроза, единичных гепатоцитов и групп гепатоцитов с лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. В участках небольшой протяженности с выраженным повреждением имелись гепатоциты с полиморфизмом и гиперхромией ядер. Клетки Купфера набухшие, их количество увеличено. Портальные тракты с макрофагально-гистиоцитарной инфильтрацией, интенсивность инфильтрации варьировала.

Такая картина соответствовала острому токсическому гепатиту. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 1 сут и 3 сут после введения этанола (рис. 2).

При оценке тканей печени при профилактической схеме введения комбинации моликсана с семаксом морфологические изменения варьировали в зависимости от сроков, прошедших после введения этанола. Через 1 ч и 3 ч после введения этанола паренхима не имела существенных отличий от интактной группы, повреждения гепатоцитов и стромально-клеточных реакций не отмечались (рис. 3 А, 3 Б). К концу 1 сут имелась мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с тенденцией к формированию более крупных липидных включений, при этом клеточная инфильтрация портальных трактов и в синусоидах была слабо выражена и непостоянна (рис. 3 В). На 3 сут отмечалось снижение интенсивности жировой дистрофии, а так же снижение степени повреждения паренхимы (рис. 3 Г).

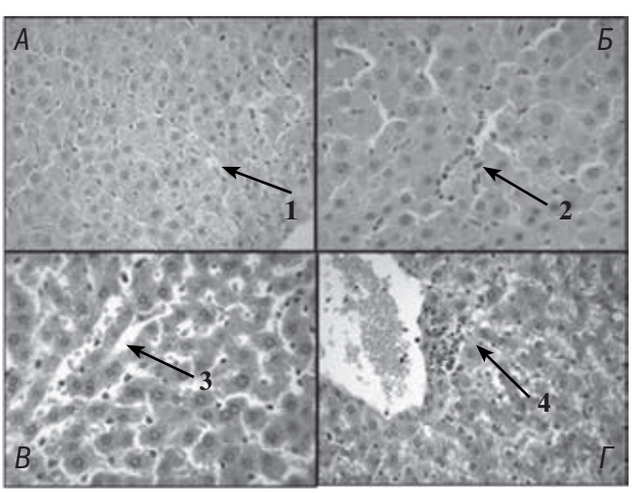

Рис. 2. Печень крысы после введения этанола в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400).
А – через 1 ч после введения этанола, Б – через 3 ч после введения этанола, В – через 1 сут после введения этанола, Г – через 3 сут после введения этанола.
1 – Дискомплексация печеночных балок, набухшие клетки Купфера, субтотальная гидропическая дистрофия гепатоцитов.
2 – Дискомплексация печеночных балок, фокальные некрозы гепатоцитов с гистиоцитарной инфильтрацией.
3 – Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.
4 – Очаговый некроз гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией, гидропическая и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.

При лечебно-профилактической схеме введения изучаемых пептидных препартов отмечалось выраженное снижение интенсивности и распространенности жировой и зернистой дистрофии, редкая гидропическая дистрофия. Наблюдалось снижение интенсивности и распространенности некробиотических и некротических изменений. Была выражена тенденция к восстановлению расположения балок, уменьшению числа Купферовских клеток и гепатоцитов с гиперхромными ядрами. Макрофагально-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов также была умеренно выражена (рис. 4).

При лечебной схеме введения комбинации моликсана с семаксом наблюдалось снижение распространенности повреждения тканей печени. При этом сохранялась интенсивность форм дистрофии на разных сроках после введения этанола, однако существенно была снижена интенсивность и распространенность клеточной инфильтрации в строме и паренхиме по сравнению с группой нелеченых животных (рис. 5).

При введении пептидных препаратов через 30 мин после этанола в ранние сроки изменения имели сходство с группой животных, получавших только этанол (без лечения). Однако уже через 3 ч после введения этанола,

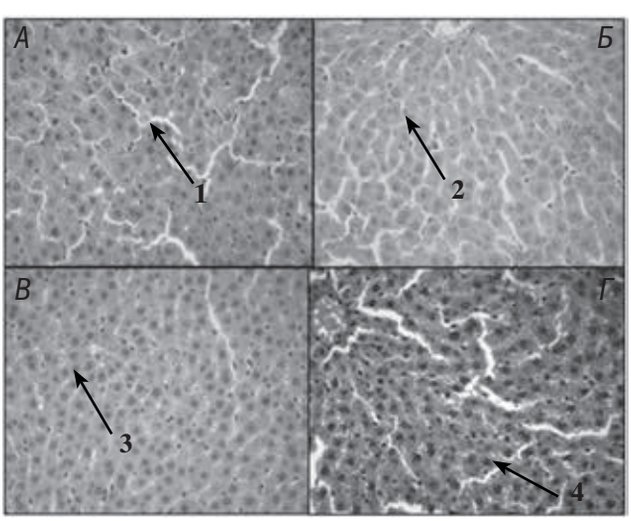

Рис. 3. Печень крысы при профилактическом введении комбинации моликсана с семаксом после введения этанола в дозе 1,5 ЛД$_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400).
А – через 1 ч после введения этанола, Б – через 3 ч после введения этанола, В – через 1 сут после введения этанола, Г – через 3 сут после введения этанола.
1 – Дискомплексация печеночных балок.
2 – Дискомплексация печеночных балок.
3 – Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.
4 – Очаговая жировая дистрофия гепатоцитов.

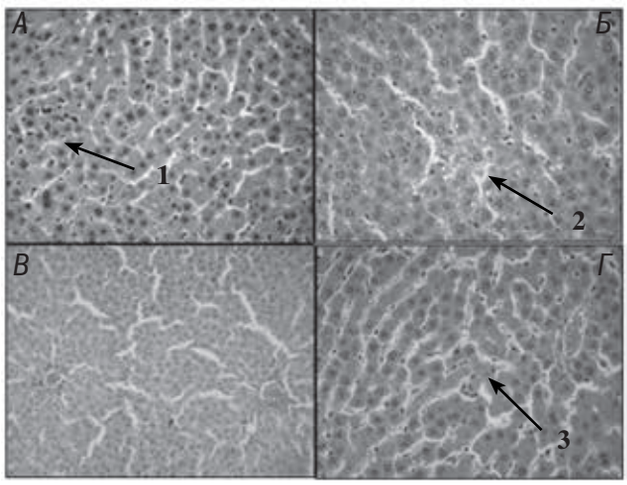

Рис. 4. Печень крысы при лечебно-профилактическом введении комбинации моликсана с семаксом после введения этанола в дозе 1,5 ЛД$_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400).
А – через 1 ч после введения этанола, Б – через 3 ч после введения этанола, В – через 1 сут после введения этанола, Г – через 3 сут после введения этанола.
1 – Слабовыраженное полнокровие синусоидов.
2 – Слабовыраженная зернистая и гидропическая дистрофия гепатоцитов.
3 – Слабовыраженная зернистая дистрофия, двуядерные гепатоциты.

снижение процессов повреждения коррелировало с восстановлением балочного строения, снижением клеточной инфильтрации в строме и паренхиме. При этом сохранялась распространенность и интенсивность жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 6).

Так, например, в тканях печени через 1 ч после введения этанола дольки были с нечеткими границами, утрачено радиальное расположение балок, синусоиды резко расширены, полнокровны, с неравномерно выраженной очаговой инфильтрацией гранулоцитами и лимфоцитами, увеличенным числом и объемом клеток Купфера, очаговым некрозом гепатоцитов с макрофагальной инфильтрацией и распространенной зернистой дистрофией, в портальных трактах неравномерно выраженная умеренная лимфогистиоцитарная и гранулоцитарная инфильтрация (рис. 6 А). Через 3 ч после введения этанола у крыс, получавших моликсан и семакс, была выражена тенденция к восстановлению радиального расположения балок, инфильтрация синусоидов гранулоцитами и лимфоцитами нерегулярна и слабо выражена, отмечалось снижение интенсивности и распространенности зернистой дистрофии, очаговая мелкокапельная жировая дистрофия 3 зоны немногочисленных долек (рис. 6 Б). На 1 сут и 3 сут после начала интоксикации структура балочного строения

печени была сохранена, наблюдалось увеличение размера жировой дистрофии от мелко и среднекапельной до, преимущественно, крупнокапельной (рис. 6 В, 6 Г).

Проведенное морфологическое исследование показало вариабельность течения патологического процесса в зависимости от сроков, прошедших после введения этанола, и схем введения пептидных препаратов. Было установлено, что действие этанола на печень соответствует острому токсическому гепатиту. Сочетанное применение моликсана с семаксом производило позитивный эффект на морфологическую структуру тканей печени. Наиболее выраженный эффект наблюдался при лечебно-профилактическом введении препартов, что проявлялось снижением интенсивности и распространенности процессов повреждения и нарастания компенсаторно-приспособительных проявлений в паренхиме печени.

Выявленные морфологические особенности действия изученных препаратов могут быть обусловлены их химической структурой и механизмом фармакологического действия. Так, например, моликсан представляет собой Na_2GSSG-инозин и является органической солью дисульфида глутатиона и инозина, содержащей в своей структуре пептидную и нуклеозидную компоненты [14]. Учитывая, что моликсан состоит из двух компонентов,

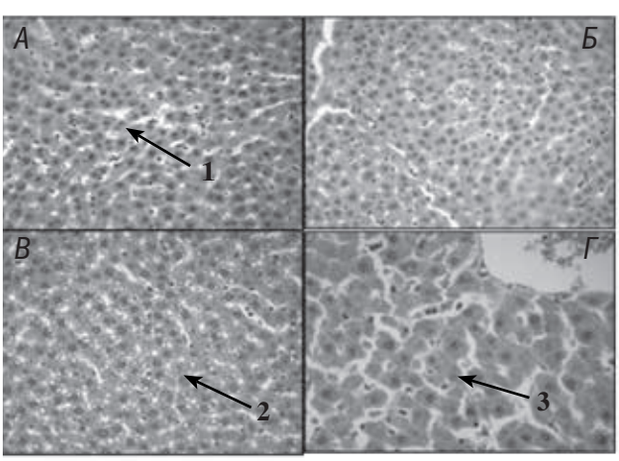

Рис. 5. Печень крысы при лечебном введении комбинации моликсана с семаксом после введения этанола в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400).
А – через 1 ч после введения этанола, Б – через 3 ч после введения этанола, В – через 1 сут после введения этанола, Г – через 3 сут после введения этанола.
1 – Клеточная инфильтрация синусоидов. Очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.
2 – Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.
3 – Диффузно-очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.

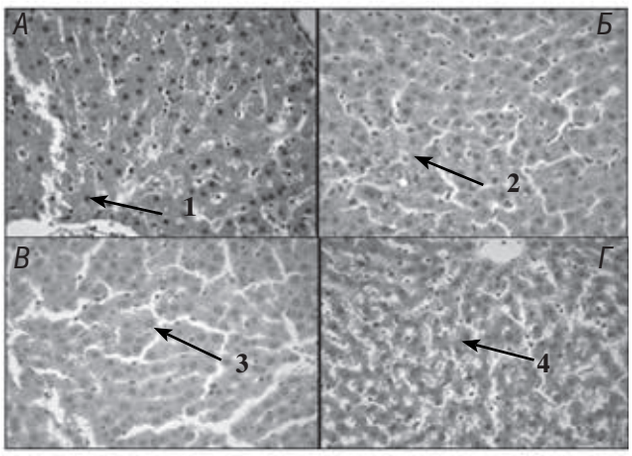

Рис. 6. Печень крысы при введении комбинации моликсана с семаксом через 30 мин после введения этанола в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400).
А – через 1 ч после введения этанола, Б – через 3 ч после введения этанола, В – через 1 сут после введения этанола, Г – через 3 сут после введения этанола.
1 – Полнокровие синусоидов, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, очаговый некроз гепатоцитов с гистиоцитарной инфильтрацией.
2 – Дискомлексация балок, очаговая мелко и среднекапельная жировая дистрофия, клеточная инфильтрация синусоидов и набухшие клетки Купфера.
3 – Диффузно-очаговая мелко и среднекапельная жировая дистрофия.
4 – Зернистая и гидропическая дистрофия гепатоцитов с немногочисленными мелкими жировыми каплями.

правомерно будет считать, что механизм действия препарата будет определяться этими компонентами.

С одной стороны, защитное действие моликсана в отношении тканей печени может определяться эффектами окисленного глутатиона. Показано, что этот препарат может оказывать селективное воздействие на сульфгидрильные группы поверхностно-клеточных рецепторов, приводить к восстановлению их чувствительности к регуляторным и транспортным молекулам пептидной природы, что определяет иммуномодулирующий, гемостимулирующий и другие цитотропные эффекты препарата [15]. Кроме того, моликсан может способствовать реализации действия регуляторных молекул пептидной природы на нормальные и трансформированные клетки.

Пептидная составляющая моликсана при попадании в организм, по-видимому, подобно выделяемому клетками во внеклеточное пространство окисленному глутатиону, не поступает в клетки [16]. В этой связи фармакотерапевтическое действие препарата моликсан, как и препарата глутоксим, может быть направле-

но на молекулярные процессы, регулируемые в организме окисленным глутатионом вне клеток [17]. Окисленный глутатион действует на клетки посредством рецепторов, регулируя функциональную и метаболическую активность клеток. Опосредованные эффекты окисленного глутатиона обусловлены специфическими лиганд-рецепторными взаимодействиями, для которых важны функционально активные конформации рецептора и/или биорегулятора, зависимые от дисульфидных связей в структуре молекулы [18, 19, 20, 21].

Моликсан участвует в активации одного из ключевых ферментов детоксикации - гемоксигеназы 1, которая наряду с глутатионредуктазой, глутатионтрансферазой и хиноноксидазой определяет ингибирование процессов оксидативного стресса [22]. Такого рода изменения могут уменьшить выраженность реакций перекисного окисления липидов и тем самым обеспечить транспорт во внеклеточное пространство окисленного глутатиона и восстановление баланса GSH/GSSG, то есть нормализовать окислительно-восстановительный потенциал клетки.

Защитный эффект семакса также может быть обусловлен его структурными особенностями и механизмом фармакологического действия. За последние десятилетия спектр применения семакса значительно расширился: от терапии нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм до педиатрии и дерматологии [23, 24, 25]. Подробно описан и механизм действия этого препарата. Так, например, на культурах клеток было установлено, что семакс предотвращает гибель холинергических нейронов, стимулирует активность холинацетилтрансферазы и ацетилхолинэстеразы, увеличивает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов [26]. При отравлении этанолом нельзя исключать пробуждающие эффекты семакса, связанные с воздействием на холинергическую систему [27].

Результаты проведенных нами исследований и анализ данных литературы позволяют считать, что комбинированное применение моликсана и семакса может оказывать защитное действие на морфологическую структуру печени за счет ингибирования цитолиза гепатоцитов, разрешения воспалительного процесса при поражениях клеток печени этиловым спиртом. Кроме того, не исключено опосредованное влияние этих пептидных препаратов на метаболизм, процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток печени, что также может способствовать восстановлению нормальной структуры печеночной ткани.

Выводы:

• Воздействие этанола в дозе 1,5 $ЛД_{50}$ через 1-3 сут после моделирования интоксикации вызывало повреждение ткани печени в виде жировой, белковой, гидропической дистрофии, фокальных некрозов гепатоцитов, усиление стромально-клеточных реакций с нарушением балочного строения.

• Комбинированное лечебно-профилактическое применение моликсана с семаксом в эти же сроки позволяло снизить интенсивность и распространенность дистрофических и некротических процессов, клеточных реакций со стороны тканей печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zaridze D., Brennan P., Boreham J.* et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case – control study of 48 557 adult deaths. Lancet. 2009; 373, № 9682: 2201-2214.
2. *Лужников Е. А., Суходолова Г. Н.* Клиническая токсикология. М.: Мед. информ. агенство, 2008.
3. *Курсов С. В., Михневич К. Г., Кривобок В. И.* Острое отравление этанолом. Медицина неотложных состояния. 2012; 7-8: 22-35.
4. *Гасанов И. И., Хабибулина Ж. Ю., Булычева О. С.* и др. Анализ роли суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой алкогольной смертности в мире. Успехи соврем. естествознания. 2013; 9: 92-93.
5. *McCarrthy M.* Six people in US die each day from alcohol poisoning, CDC reports. 2015; 8: 350.
6. *Kanny D., Brewer R.D., Mesnick J.B.* et al. Vital signs: alcohol poisoning deaths – United States, 2010-2012. Morb. Mortal Weekly Rep. 2015; 53: 1238-1242.
7. *Darke S., Duflou J., Torok M.* et al. Toxicology circumstances and pathology of deaths from acute alcohol toxicity. J. Forensic Leg. Med. 2013; 8: 1122-1125.
8. *Stickel F., Seitz H.K.* Alcoholic steatohepatitis. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010; 5:683-693.
9. *Teplova V.V., Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V.* et al. Mitochondria and hepatotoxicity of ethanol. Biofizika. 2010; 6: 1038-1047.
10. *Куценко С. А.* Основы токсикологии: Науч.-метод. издание. – СПб.: Фолиант. – 2004.
11. Гребенюк, А.Н., Рейнюк В. Л., Антушевич А. Е. и др. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом. Токсикологический вестник. 2014; 4: 12-19.
12. Хельсинская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. М.; 2001.
13. *Меркулов Г. А.* Курс патогистологической техники. М.: Медицина; 1969.
14. Моликсан. Инструкция по медицинскому применению // Справочник Видаль Лекарственные препараты в России. М.: Медика Рус. 2013.
15. *Курилова Л. С., Крутецкая А. А., Наумова А. А.* и др. Влияние ингибиторов циклооксигеназ и липоксигеназ на Ca2+-ответы, вызываемые глутоксимом и моликсаном, в макрофагах. Цитология. 2014; 5:353-360.
16. *Paolicchi A., Dominici S., Pieri L.* et al. Glutathione catabolism as a signaling mechanism. Biochem. Pharmacol. 2002; 64: 1027-1035.
17. *Антушевич А. А., Антонов В. Г., Гребенюк А. Н.* и др. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки. Вестн. Рос. Воен-мед. акад. 2013; 3: 32-37.
18. *Cumming R.S., Andon N.L., Haynes P.A.* et al. Protein disulfide bond formation in the cytoplasm during oxidative stress. J. Biol. Chem. 2004; 279: 21749-21758.
19. *Forman H.J., Torres M., Fukuto J.* et al. Redox signaling. Mol. Cell. Biochem. 2002; 234: 49-62.
20. *Jordan P.A., Gibbins J.M.* et al. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of Cellular Function. Antioxid. Redox. Signal. 2006; Vol. 8: 312-324.
21. *Tew K.D.* Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase P (GSTP) in regulation of cell signaling and S-glutathionylation. Biochem. Pharmacol. 2007; 73: 1257-1269.
22. *Otterbein L.E., Choi A.M.K.* Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000; 279: 1029-1037.
23. *Шевченко К. В., Нагаев И. Ю., Алфеева Л. Ю.* и др. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении. Биоорган. химия. 2006; 1: 64-70.
24. Применение пептидного нейропротектора «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта. Метод. рек. для практического здравоохранения. М., 2011.
25. *Шабанов П. Д.* Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры. Психофармакол. биол. наркол. 2008; 3-4: 2399-2425.
26. *Романова Г. А., Силачев Д. Н., Шакова Ф. М.* и др. Нейропротективное и антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006; 12: 618-621.
27. *Скворцова В. И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция Вест. РАН. 2003;11: 74-81.

REFERENCES:

1. *Zaridze D., Brennan P., Boreham J.* et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case – control study of 48 557 adult deaths. Lancet. 2009; 373, № 9682: 2201-2214 (in Russian).
2. *Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N.* Klinicheskaja toksikologija. M.: Med. inform. agenstvo, 2008 (in Russian).
3. *Kursov S.V., Mihnevich K.G., Krivobok V.I.* et al. Ostroe otravlenie jetanolom. Medicina neotlozhnyh sostojanija. 2012; 7-8: 22-35 (in Russian).
4. *Gasanov I.I., Habibulina Zh.Ju., Bulycheva O.S.* et al. Analiz roli surrogatnyh alkogol'nyh napitkov v formirovanii fenomena vysokoj alkogol'noj smertnosti v mire. Uspehi sovrem. estestvoznanija. 2013; 9: 92-93 (in Russian).
5. *McCarrthy M.* Six people in US die each day from alcohol poisoning, CDC reports. 2015; 8: 3
6. *Kanny D., Brewer R.D., Mesnick J.B.* et al. Vital signs: alcohol poisoning deaths – United States, 2010-20Morb. Mortal Weekly Rep. 2015; 53: 1238-1242.
7. *Darke S., Duflou J., Torok M.* et al. Toxicology circumstances and pathology of deaths from acute alcohol toxicity. J. Forensic Leg. Med. 2013; 8: 1122-1125.
8. *Stickel F., Seitz H.K.* Alcoholic steatohepatitis. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010; 5:683-693.
9. *Teplova V.V., Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V.* et al. Mitochondria and hepatotoxicity of ethanol. Biofizika. 2010; 6: 1038-1047.
10. *Kucenko S.A.* Osnovy toksikologii: Nauch.-metod. izdanie. – SPb.: Foliant. – 2004 (in Russian).
11. Grebenyuk, A.N., Rejnjuk V.L., Antushevich A.E. et al. Jeffektivnost' gepatoprotektora s peptidnym komponentom moliksana pri ostroj krajne tjazheloj intoksikacii jetanolom Toksikologicheskij vestnik. 2014; 4: 12-19 (in Russian).
12. Hel'sinskaja deklaracija. Vsemirnaja medicinskaja associacija. M.; 2001 (in Russian).
13. *Merkulov G.A.* Kurs patogistologicheskoj tehniki. M.: Medicina; 1969 (in Russian).
14. Moliksan. Instrukcija po medicinskomu primeneniju // Spravochnik Vidal' Lekarstvennye preparaty v Rossii. M.: Medika Rus. 2013 (in Russian).
15. *Kurilova L.S., Kruteckaja A.A., Naumova A.A.* et al. Vlijanie ingibitorov ciklooksigenaz i lipoksigenaz na Sa2+-otvety, vyzyvaemye glutoksimom i moliksanom, v makrofagah. Citologija. 2014; 5:353-360 (in Russian).
16. 16.Paolicchi A., Dominici S., Pieri L. et al. Glutathione catabolism as a signaling mechanism. Biochem. Pharmacol. 2002; 64: 1027-1035.
17. *Antushevich A.A., Antonov V.G., Grebenyuk A.N.* et al. Patofiziologicheskie osnovy jeffektivnosti glutoksima kak sredstva soprovozhdenija luchevoj terapii raka rotoglotki. Vestn. Ros. Voen-med. akad. 2013; 3: 32-37 (in Russian).
18. *Cumming R.S., Andon N.L., Haynes P.A.* et al. Protein disulfide bond formation in the cytoplasm during oxidative stress. J. Biol. Chem. 2004; 279: 21749-21758.
19. *Forman H.J., Torres M., Fukuto J.* et al. Redox signaling. Mol. Cell. Biochem. 2002; 234: 49-62.
20. *Jordan P.A., Gibbins J.M.* Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of Cellular Function. Antioxid. Redox. Signal. 2006; Vol. 8: 312-324.
21. *Tew K.D.* Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase P (GSTP) in regulation of cell signaling and S-glutathionylation. Biochem. Pharmacol. 2007; 73: 1257-1269.
22. *Otterbein L.E., Choi A.M.K.* Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000; 279: 1029-1037.
23. *Shevchenko K.V., Nagaev I.Ju., Alfeeva L.Ju.* et al. Kinetika proniknovenija semaksa v mozg i krov' krys pri intranazal'nom vvedenii. Bioorgan. himija. 2006; 1: 64-70 (in Russian).
24. Primenenie peptidnogo nejroprotektora «Semaks 1%» v pervye chasy i dni ostrogo cerebral'nogo insul'ta. Metod. rek. dlja prakticheskogo zdravoohranenija. M., 2011 (in Russian).
25. *Shabanov P.D.* Farmakologija lekarstvennyh preparatov peptidnoj struktury. Psihofarmakol. biol. narkol. 2008; 3-4: 2399-2425 (in Russian).
26. *Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M.* et al. Nejroprotektivnoe i antiamnesticheskoe dejstvie semaksa pri jeksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnogo mozga. Bjul. jeksperim. biol. i med. 2006; 12: 618-621 (in Russian).
27. *Skvorcova V.I.* Mehanizmy povrezhdajushhego dejstvija cerebral'noj ishemii i nejroprotekcija Vest. RAN. 2003; 11: 74-81 (in Russian).

D.A. Halyutin, T.S. Solovyeva, V.S. Czerski, V.L. Reiniuk, A.E. Antushevich, A.N. Grebenyuk

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE ACTION OF PEPTIDE DRUGS AT ACUTE POISONING WITH ETHYL ALCOHOL IN EXPERIMENT

Federal State Budgetary Military Educational Establishment of Higher Professional Education «S.M. Kirov Military Medical Academy», RF Ministry of Defense, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

Results of an investigation into liver morphological changes at acute poisoning with ethyl alcohol and their correction with molixan and semax combination are presented. Ethanol was administrated intragastrically as a 40% solution in a dose of 12 g/kg that corresponds to 1.5 LD_{50}. Semax was administrated intranasally in a dose of 3 mg/kg and molixan intraabdominally in a dose of 30 mg/kg. The preparations efficacy was evaluated using the following application schemes: prophylactic (single dose an hour prior to ethanol), therapeutic and prophylactic (an hour before and just after administration of ethanol), early therapeutic (just after administration of ethanol and then once daily during two next days) and delayed therapeutic (30 min after administration of ethanol and then once daily during two next days). The sampling of the material under investigation was performed 1 hour, 3 hours, 1 day and 3 days after modelling of the alcohol intoxication. It was found out that ethanol in a dose of 1.5 LD_{50} induces changes in liver in the form of fatty, albuminous, hydropic degeneration, focal necrosis, stromal cell reactions. It was shown that the therapeutic and prophylactic application of the molixan and semax combination significantly reduces the intensity and prevalence of dystrophic and necrotic processes and stromal cell reactions in liver.

***Keywords**: poisoning, ethanol, molixan, semax, liver, morphological structure.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

УДК 615.099.08

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТАДОНОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ПОЗИЦИОННОГО СДАВЛЕНИЯ И СИСТЕМНОГО РАБДОМИОЛИЗА

О.А. Кузнецов[1,2], А.Н. Лодягин[1], Б.В. Батоцыренов[1], И.В. Неженцева[1], Д.В. Баранов[1]

[1]ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В связи с увеличением количества острых отравлений метадоном, увеличилось и число осложненных форм отравлений данной этиологии. Одними из жизнеугрожающих осложнениями являются синдром позиционного сдавления и системный рабдомиолиз. Целью настоящего исследования являлась оценка клинического течения основных нарушений гомеостаза, возникающих при данной патологии. Установлено что, острые отравления метадоном, осложненные системным рабдомиолизом протекают тяжелее, чем при развитии изолированной позиционной ишемии мягких тканей. В патогенезе формирования миолиза немаловажную роль играет гипоксия, которая развивается в результате действия метадона. Одним из критериев диагностики рабдомиолиза может служить значение креатинфосфокиназы. Основными направлениями терапии должны быть: восполнение ОЦК, коррекция электролитного баланса, кислотно-основного состояния, нейрометаболическая терапия, направленная на скорейшее купирование последствий гипоксии, заместительная почечная терапия при развитии острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: *метадон, отравление, синдром позиционного сдавления, системный рабдомиолиз.*

Введение. За последние годы отмечается значительное увеличение острых отравлений наркотическими препаратами, в частности, метадоном. Так, по данным Центра лечения острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в отделение токсикологической реанимации в 2012 году поступило 388 пациентов, в 2013 году – 577 пациентов, а в 2014 году – 433 пациента с отравлениями метадоном. Следует отметить, что в настоящее время в структуре летальности острые отравления метадоном занимают первое место. Если в 2012 году доля от общей летальности составила 14,3%, то в 2013 году она увеличилась до 24,9%, а в 2014 году возросла до 28,4%. Таким образом, практически треть смертельных исходов приходится на долю острых отравлений метадоном.

По литературным данным, до 1998 года у пациентов с синдромом позиционного сдавления отравления наркотиками регистрировались в 28,3% случаев. Основным этиологическим фактором являлся этанол. В период с 1999 по 2007 годы эта цифра возросла до 85,2%, за счет отравлений героином [1]. В настоящее время подобные осложнения отмечаются практически только при отравлениях наркотическими препаратами

Кузнецов Олег Анатольевич (Kuznetsov Oleg Anatolevich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикологическая реанимация) НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии СПбГУ, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, Kuznetcov_dr@inbox.ru
Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Alexei Nikolaevich), доктор медицинских наук, руководитель отдела клинической токсикологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация alodyagin@mail.ru
Батоцыренов Баир Васильевич (Batocyrenov Bair Vasil'evich), доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической токсикологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация bbair@mail.ru
Неженцева Ирина Валентиновна (Nezhenceva Irina Valentinovna), младший научный сотрудник отдела клинической токсикологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация Velichko-irina83@mail.ru
Баранов Дмитрий Владимирович (Baranov Dmitry Vladimirivish), врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикологическая реанимация) НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

и в 90% случаев при отравлениях метадоном. В 2014 году был зафиксирован лишь один случай развития системного рабдомиолиза при отравлениях угарным газом.

Рабдомиолиз – синдром, возникающий в результате разрушения скелетных мышц, с освобождением клеточного содержимого миоцитов в плазму. Клинические последствия являются результатом местных повреждений, а также системным эффектом многочисленных биохимических токсинов и биологически активных веществ, а также гипоксии [2].

Как правило, терапия неосложненных форм острых отравлений наркотическими препаратами из группы опия не представляет особых трудностей. Осложнения же, возникающие при острых отравлениях метадоном, особенно синдром позиционного сдавления и системный рабдомиолиз значительно утяжеляют течение химической травмы и обусловливают неблагоприятный прогноз. Так, в 2012 году 10 из 22 летальных исходов, при острых отравлений метадоном, были обусловлены развитием синдрома позиционного сдавления, системного радбдомиолиза и, как следствие, развитием острой почечной недостаточности. В 2013 году 15 из 41 летального исхода наступили в результате развития этих осложнений, а в 2014 году 8 из 40 летальных исходов соответственно.

Следовательно, совершенствование терапии осложненных форм острых отравлений метадоном представляется нам актуальной задачей, учитывая резкое увеличение пациентов с данной патологией. *Целью данного исследования* являлась оценка клинического течения и основных нарушений гомеостаза, возникающих при осложненных формах отравлений метадоном.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикологическая реанимация) ГБУ НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Материал работы составили клинические наблюдения 49 пациентов (45 мужчины и 4 женщины), находившихся на лечении с острыми отравлениями метадоном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. Больные были в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст составил 34 ± 6 лет. Больные были разделены на 2 группы. Группа больных, у которых развился синдром позиционного сдавления I (30 больных) и группа II (19 больных), у которых острое отравление метадоном осложнилось системным рабдомиолизом.

Оценка кислотно-основного состояния, определение газового состава крови производили с помощью газоанализатора EasyStat Medica (США). Исследовались биохимические показатели крови, а также основные показатели клинического анализа крови. Оценка лабораторных показателей производилась при поступлении пациента в стационар и на вторые сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Проводилось исследование динамики клинических проявлений (длительности течения острой почечной недостаточности, сроков нахождения в реанимационном отделении, оценка локализации и объема пораженных мышечных массивов, летальность), основных показателей гомеостаза.

Выборки проверялись на нормальность распределения при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением использовался парный критерий t-Стьюдента. При распределении отличном от нормального для несвязанных выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U), для связанных выборок использовался критерий Вилкоксона (W). Показатели, у которых распределение отличалось от нормального, описывались как «медиана, интерквартильный размах». Различия считали статистически достоверными, если уровень значимости был $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Прежде чем перейти непосредственно к результатам исследования нам бы хотелось остановиться на некоторых аспектах токсикокинетики и токсикодинамики метадона, а также на патогенезе развития острой почечной недостаточности, вследствие развития позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. Токсикокинетика метадона значительно варьируется у разных пациентов, таким образом, после введения одной и той же дозы, значительно варьируют концентрации в плазме крови, а также фармакологический эффект, который может быть незначительным, у некоторых лиц, и выражен и длителен у других. Метадон в основном метаболизируется в печени. Основной этап состоит в N-деметилировании с участием цитохрома P_{450}3A4 до 2-этилиден-1,5-диметил-3,3-дифенилпирраллидона) неактивного метаболита. Активность цитохрома P_{450} у разных лиц значительно варьирует, это и является причиной различной биодоступности метадона. Достижение максимальной концентрации в плазме крови после перорального приема тоже варьирует от 1 до 6 часов, в среднее значение Tmax 2,2 – 4.4 часа. Элиминация метадона имеет двухфазный характер. Период полувыведения в первую (быструю) фазу колеблется от 1,9 до 4,2 часа. Период полувыведения метадона во вторую (медленную) фазу варьирует от 8,5 до 47 часов [3]. Следовательно токсическое действие метадона может обусловливать длительное угнетение сознания, сопровождающееся центральными нарушениями дыхания. В конечном итоге это приводит к повреждению скелетных мышц, подвергшихся длительному сдавливанию под тяжестью собственного веса, либо к систем-

ному рабдомиолизу на фоне длительного эпизода гипоксии и гипотензии.

По мнению ряда авторов, патогенез ОПН при рабдомиолизе, главными образом, связан с ренальная вазоконстрикцией, образованием внутриканальцевых цилиндров. Миоглобин аккумулируется в почечных канальцах, а реабсорбция воды приводит к еще большему повышению концентрации миоглобина в их просвете, в результате чего он начинает осаждаться с образованием цилиндров, обтурирующих канальцы. Обструкция почечных канальцев кристаллами мочевой кислоты обусловлена высокой скоростью ее продукции и экскреции с мочой. Другим фактором, способствующим осаждению миоглобина и мочевой кислоты, является низкий pH канальцевой мочи вследствие ацидоза [4].

Пациенты первой группы были доставлены в ОРИТ в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния на момент поступления была обусловлена острой церебральной недостаточностью, острой дыхательной недостаточностью центрального генеза вследствие специфического токсического действия метадона и острой недостаточностью кровообращения. Глубокое угнетение сознания возникало вследствие длительной гипоксии на фоне нарушенного внешнего дыхания. Отмечалась стойкая гипотензия (систолическое АД менее 60 мм. рт. ст.). При осмотре определялся отек сегмента тела, подвергшегося длительному сдавлению, иногда с участками эпидермолиза в местах наибольшей компрессии. Были отмечены различные по локализации участки поражения. Так участками тела, подвергшимися позиционному сдавлению, могли быть обе голени, ягодицы, полностью нижняя конечность или верхняя и нижняя конечность с одной из сторон, если пациент находился в вынужденном положении на боку длительное время. В отдельных случаях отмечалось также поражение мышц шеи и спины.

С момента поступления регистрировались серьезные нарушения гомеостаза. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинфосфокиназы, среднее значение этого показателя составили 80950 МЕ/л. Минимальный показатель при этом составил 24200 МЕ/л, а максимальный - 186000 МЕ/л. Также отмечалось значительное увеличение цитолитических аминотрансфераз в крови. Регистрировали увеличение АлАт до 614,6 (581,8; 1134,5) МЕ/л., АсАт до 1742,6 (502,4; 2180,3) МЕ/л. Данные изменения возникали вследствие повреждения скелетных мышц. При исследовании показателей кислотно-основного состояния крови было отмечено развитие декомпенсировнного метаболического ацидоза – pH 7,157 (7,034; 7,280), а BE (Base Excess) – 12,6 (-7,9; - 18,3) ммоль/л. Выраженные метаболические изменения, на наш взгляд, формировались вследствие специфического токсического действия метадона и сопровождались нарушениями транспорта кислорода, проявляющихся, в конечном счете, в недостатке кислорода в тканях организма со снижением потребления кислорода, коэффициента его использования и утилизации [5]. Немаловажную роль в формировании расстройств гомеостаза играют плазмопотеря в поврежденные участки тела, быстрое снижение объема циркулирующей крови и поступление в кровоток продуктов мышечного распада (миоглобин, креатинфосфокиназа, калий, лизосомальные ферменты) [6]. При поступлении в стационар у всех пациентов отмечали признаки гемоконцентрации - увеличение гемоглобина до 163 (156; 186) г/л, и гематокрита до 49,0 (47,3; 62,2) %. Вышеуказанные патологические изменения являлись одними из факторов формирования острой почечной недостаточности у данной категории больных. Также регистрировалось увеличение креатинина 334,6 (196,3; 472,9) мкмоль/л, показатели уровня мочевины в крови составили 16,1 (7,0; 25,2) ммоль/л. Имелась тенденция к гиперкалиемии и гипонатриемии (табл. 1). В течение первых суток пребывания в стационаре отмечалось снижение темпа диуреза до 325 (10; 900) мл в сутки.

Состояние пациентов второй группы при поступлении также расценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния на момент поступления была обусловлена острой церебральной недостаточностью, острой дыхательной недостаточностью центрального генеза вследствие специфического токсического действия метадона и острой недостаточностью кровообращения. Артериальная гипотензия, на наш взгляд, была обусловлена не только гиповолемией, но и гипоксией с формированием глубокого метаболического ацидоза. Отмечались схожие расстройства гомеостаза. Во всех случаях развилась острая почечная недостаточность. Значения креатинфосфокиназы были также высокими: 106300 (20000; 200000) МЕ/л. Показатели АлАт и АсАт также были более повышены в отличие от показателей пациентов I группы: 2112,1 (586,3; 3637,9) МЕ/л и 2887,4 (542,0; 5232,8) МЕ/л соответственно. Также отмечали развитие декомпенсированного метаболического ацидоза. Показатель pH составил 7,181 (7,052; 7,233), а BE - 14,3 (-8,1; - 20,5) ммоль/л. Уже с момента поступления определялось высокое содержание креатинина и мочевины крови: 647,4 (346,3; 947,5) мкмоль/л и 27,5 (12,2; 42,8) ммоль/л соответственно. Гемоконцентрация была менее выраженной – гемоглобин 155 (142; 167) г/л, гематокрит - 46,7 (40,5; 52,9) %. Отмечалось повышение калия до 6,75 (6,02; 8,16) ммоль/л.

Однако у пациентов данной группы признаков локальной компрессионной травмы выявлено

не было. По-видимому, разрушение миоцитов в данном случае связано с продолжительной гипоксемией и развитием декомпенсированного метаболического ацидоза, возникающей в результате острого отравления метадоном. А учитывая большой период полувыведения токсиканта, можно заключить, что данные нарушения развивались в течение длительного времени. Это подтверждается данными анамнеза - все пациенты были обнаружены спустя более 10 часов (в отдельных случаях до суток) от момента употребления наркотического вещества. Темп диуреза также был снижен 370 (100; 800) мл в сутки.

Основные показатели гомеостаза при поступлении представлены в таблице 1.

Основными направлениями лечения являлись детоксикационная терапия и мероприятия, направленные на восстановление и поддержание жизненно-важных функций организма. В токсикогенную фазу – проведение ИВЛ. Антидотная терапия налоксоном в данном случае противопоказана, учитывая тяжелые метаболические нарушения [7]. Целью инфузионной терапии служит восполнение ОЦК, коррекция КОС, электролитных нарушений и стабилизация центральной гемодинамики. Следует отметить, что у пациентов, вошедших в исследование, коррекция КОС буферными растворами (гидрокарбонат натрия) и введение глюкозоинсулиновой смеси позволо эффективно купировать гиперкалиемию. Однако инфузионная терапия должна проводится под контролем показателей центральной гемодинамики воизбежание гипергидратации. В рамках данного исследования течение химической травмы привело к развитию ОПН у всех пациентов. Все больные получали заместительную почечную терапию. Однако попытка стимуляции диуреза после восполнения ОЦК, стабилизации гемодинамики может иметь успех в случае риска и/или острого повреждения почек. В инфузионную программу должны включаться субстратные антигипоксанты (цитофлавин), так как важным патогенетическим звеном сформировавшихся расстройств является гипоксия.

Ко вторым суткам пребывания в стационаре состояние пациентов обеих групп оставалось тяжелым. Отмечалось нарастание азотемии. У пациентов первой группы показатели креатинина и мочевины составили 505,6 (328,1; 683,2) мкмоль/л и 26,9 (18,1;35,8) ммоль/л. Во второй группе отмечалась схожая динамика данных показателей: креатинин 612,0 (474,2; 749,9) мк моль/л, мочевина 33,5 (28,1; 39,0) ммоль/л. На фоне проведения инфузионной терапии удалось достигнуть коррекции водно-электолитного и кислотно-основного состояния. У выживших

Таблица 1

Основные показатели гомеостаза у пациентов с острыми отравлениями метадоном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза при поступлении в стационар

Показатель	Позиционное сдавление (n=30)	Системный рабдомиолиз (n=19)
КФК, МЕ/л	80950 (24200; 186000)	106300 (20000; 200000)
Гемоглобин, г/л	163 (156; 186)	155 (142; 167)
Гематокрит, %	49,0 (47,3; 62,2)	46,7 (40,5; 52,9)
АлАт, МЕ/л	614,6 (581,8; 1134,5)	2112,1 (586,3; 3637,9)
АсАт, МЕ/л	1742,6 (502,4; 2180,3)	2887,4 (542,0; 5232,8)
Креатинин, мкмоль/л	334,6 (196,3; 472,9)	647,4 (346,3; 947,5)
Мочевина, ммоль/л	16,1 (7,0 ;25,2)	27,5 (12,2; 42,8)
Калий, моль/л	6,07 (5,03; 8,01)	6,75 (6,02; 8,16)
Натрий, моль/л	133,6 (125,0; 142,2)	137 (127,3; 140,2)
pH	7,157 (7,034; 7,280)	7,181 (7,052; 7,233)
BE (Base Excess), ммоль/л	–12,6 (-7,9; - 18,3)	- 14,3 (-8,1; - 20,5)

больных отмечалась стабилизация центральной гемодинамики. У пациентов с позиционным сдавлением отмечалась тенденция к снижению АлАт 558,5 (223,4; 838,9) МЕ/л и к умеренному повышению АсАт 1801,5 (511,4; 2968,5) МЕ/л. В группе с пациентов развившимся системным рабдомиолизом данные показатели имели тенденцию к росту. Данные изменения могут свидетельствовать о продолжающемся повреждении миоцитов, но связанном с гиперпродукцией свободных радикалов на фоне восстановления доставки кислорода. У пациентов обеих групп, включенных в исследование, развивалась анурия, что потребовало проведение заместительной почечной терапии. Основные показатели гомеостаза на вторые сутки пребывания в стационаре отражены в таблице 2.

Длительность анурии у выживших пациентов составила в первой группе 12,0 (8,0; 16,0) суток и 11,5 (9,0; 13,0) суток во второй.

Летальность в первой группе составила 43,3%, во второй 57,9% . Более высокие цифры летальности во II группе, по нашему, мнению связаны с более глубокими гипоксическими повреждениями, в первую очередь головного мозга, у пациентов с развившимся системным рабдомиолизом [1].

Пациенты обеих групп длительно находились на лечении в стационаре. Более длительное пребывание на стационарном лечении пациентов с синдромом позиционного сдавления было обусловлено необходимостью терапии компрессионно-ишемической нейропатии и восстановлением опорно-двигательной функции конечностей. (табл. 3).

Таблица 2

Основные показатели гомеостаза у пациентов с острыми отравлениями метадоном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза на 2 сутки пребывания в стационаре

Показатель	Позиционное сдавление (n=30)	Системный рабдомиолиз (n=19)
АлАт, МЕ/л	558,5 (223,4; 838,9)	3243,5 (2507,3; 6239,6)
АсАт, МЕ/л	1801,5 (511,4; 2968,5)	3472,3 (866,2; 7000,0)
Креатинин, мкмоль/л	505,6 (328,1; 683,2)	612 (474,2; 749,9)
Мочевина, ммоль/л	26,9 (18,1;35,8)	33,5 (28,1; 39,0)
Калий, моль/л	4,84 (3,97; 5,68)	5,10 (4,73; 5,51)
Натрий, моль/л	132,0 (127,9; 136,1)	135,0 (132,1; 137,9)
pH	7,438 (7,340; 7,536)	7,384 (7,329; 7,471)
BE (Base Excess), ммоль/л	7,4 (5,1; 9,7)	5,3 (2,8; 7,9)

Таблица 3

Клиническое течение острых отравлений метадоном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза

Показатель	Позиционное сдавление (n=30)	Системный рабдомиолиз (n=19)
Длительность анурии, сут	12,0 (8,0; 16,0)	11,5 (9,0; 13,0)
Длительность пребывания в стационаре (выжившие), сут	35,2 (15,0; 55,0)	24 (16; 36)
Летальность, %	43,3	57,9

Заключение. Острые отравления метадоном, осложненные системным рабдомиолизом протекают тяжелее, чем при развитии изолированной позиционной ишемии мягких тканей. В патогенезе формирования миолиза немаловажную роль играет гипоксия, которая развивается в результате действия метадона. Одним из критериев диагностики рабдомиолиза может служить значение креатинфосфокиназы. Повышение данного показателя должно быть расценено, как возможное развитие системного рабдомиолиза, особенно на фоне длительной экспозиции, даже у пациентов без признаков локального повреждения тканей.

Основными направлениями терапии должны быть: восполнение ОЦК, коррекция электролитного баланса, КОС, форсирование диуреза с использованием салуретиков, нейрометаболическая терапия, направленная на скорейшее купирование последствий гипоксии, заместительная почечная терапия при развитии ОПН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Михальчук М.А., Шилов В.В., Калмансон М.Л., Великова В.Д.* Синдром позиционного сдавления. Этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2009.
2. *Заугольников В.С., Теплова Н.Н.* Рабдомиолиз и синдром позиционной ишемии. Вятский медицинский вестник. 2007; 2-3: 71-73.
3. A. Ferrari et al. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacological Research. 2004, 50. Available at: http://www.elsevier.locate.yphrs (Accessed 4 May 2004).
4. *Аснер Т.В., Калягин А.Н., Зимина И.А.* Рабдомиолиз: современное состояние проблемы. Современные проблемы ревматологии. 2012; 4 (4): 101-106.
5. *Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А.* Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадоном. Общая реаниматология. 2013; 9 (2): 18-22.
6. *Шраменко Е.К., Черний В.И., Прокопенко Б.Б.* Профилактика и лечение острого повреждения почек, вызванного рабдомиолизом различного генеза. Медицина неотложных состояний. 2014; 3 (58): 76-79.
7. *Васильев С.А., Шилов В.В., Александров М.В., Батоцыренов Б.В., Баранов Д.В.* Особенности интенсивной терапии острых тяжелых отравлений наркотическими веществами. В кн.: IV Съезд токсикологов России. Сборник трудов. Под редакцией Г.Г.Онищенко и Б.А.Курляндский. М.; 2013: 126-127.

REFERENCES:

1. Mikhal'chuk M.A., Shilov V.V., Kalmanson M.L., Velikova V.D. Syndrome of compression position. Etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment. SPb .: Publishing House of the Polytechnic. University Press, 2009 (in Russian).
2. Zaugol'nikov V.S., Teplova N.N. Rhabdomyolysis syndrome and positional ischemia. Vyatsky Medical Gazette. 2007; 2-3: 71-73 (in Russian).
3. Ferrari et al. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacological Research. 2004, 50. Available at: http://www.elsevier.locate.yphrs (Accessed 4 May 2004).
4. *Asner T.V., Kaljagin A.N., Zimina I.A.* Rhabdomyolysis: state of the problem. Modern problems of rheumatology. 2012; 4 (4): 101-106 (in Russian).
5. *Batocyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Ju.,* Vasil'ev S.A., Kuznecov O.A. The clinical course and correction of metabolic disorders in patients with severe poisoning with methadone. General Reanimatology. 2013; 9 (2): 18-22 (in Russian).
6. *Shramenko E.K., Chernij V.I., Prokopenko B.B.* Prevention and treatment of acute kidney injury induced rhabdomyolysis different genesis. Medical emergency conditions. 2014; 3 (58): 76-79 (in Russian).
7. Vasil'ev S.A., Shilov V.V., Aleksandrov M.V., Batocyrenov B.V., Baranov D.V. Features of intensive therapy of acute severe poisonings with narcotic substances. In the book .: IV Congress of Russian toxicologists. Proceedings. Edited G.G.Onischenko and B.A.Kurlyandsky. Moscow; 2013: 126-127 (in Russian).

O.A. Kuznetsov[1,2], A.N. Lodyagin[1], B.V. Batocyrenov[1], I.V. Nezhenceva[1], D.V. Baranov[1]

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF ACUTE METHADONE POISONING, COMPLICATED WITH ACUTE COMPARTMENT SYNDROME AND SYSTEMIC RHABDOMYOIYSIS

[1]I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, Saint-Petersburg, Russian Federation
[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State University», 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Due to an increasing amount of acute intoxications with methadone , the number of complicated forms of poisonings of this etiology increased too. Some of the life-threatening complications are an acute compartment syndrome and systemic rhabdomyolysis. The objective of the present investigation was to assess the clinical course of the main homeostasis disorders appearing in this pathology. It was found out that acute intoxication with methadone complicated with systemic rhabdomyolysis proceeds in a more serious way than in the development of isolated compartment ischemia of soft tissues. In pathogenesis of the myolysis formation, quite an important role belongs to hypoxia that develops due to methadone action. One of the diagnosis criteria for rhabdomyolysis could be the creatine phosphokinase significance. Main therapy trends should be rehydration therapy, correction of electrolytic balance and acid-base state, neuro metabolic therapy aimed at the fastest stopping of hypoxia consequences, kidneys replacement therapy in case of renal failure.

***Keywords**: methadone, intoxication, compartment syndrome, systemic rhabdomyolysis.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

«ИЗ ПРАКТИКИ»

УДК 546.49-121 : 615.099.036

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ РТУТИ С СУИЦИДНОЙ ЦЕЛЬЮ

В.В. Шилов[1], В.А. Лукин[2], В.Е. Савелло[2], Л.П. Пивоварова[2], А.М. Антонова[2], В.А. Кашуро[3], Р.К. Глушков[3], О.Э. Заев[2]

[1]Федеральное медико-биологическое агентство «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья», 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье приводится описание клинического наблюдения пациента, поступившего в стационар токсикологического центра после суицидной попытки с внутривенным введением элементарной ртути. Приведены результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Ключевые слова: *элементарная ртуть, внутривенное введение.*

Ртуть и ее соединения способны вызывать отравления и по своей токсичности относятся к промышленным ядам первого класса опасности. Основными источниками ртутных отравлений являются пары ртути, ее неорганические и органические соединения, среди которых наибольшую опасность представляют ртутьорганические производные [1,3]. Если в виде паров ртуть эффективно всасывается в легкие, то при поступлении в пищеварительный тракт элементарная ртуть малотоксична и почти полностью выводится с калом [1,2]. Ртуть относится к ферментным ядам, которые проявляют свое действие даже в ничтожных количествах. Парентеральные отравления элементарной ртутью не относятся к разряду экзотических, хотя встречаются достаточно редко по сравнению с интоксикацией парами ртути или пероральными отравлениями. В доступной медицинской литературе за 77 летний период (с 1923 по 2000 гг.) приведено 78 случаев парентерального введения металлической ртути [4,5]. Внутривенное ведение ртути совершается с суицидной целью [6], с целью получения наркотического эффекта лицами, страдающими наркотической зависимостью [7]. Клиническое течение интоксикации металлической ртутью в литературе описано по разному: от бессимптомного до развития острой почечной недостаточности [8].

Диагноз отравления устанавливается на осно-

Шилов Виктор Васильевич (Shilov Victor Vasilevich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vshilov@inbox.ru
Лукин Вадим Анатольевич (Lukin Vadim Anatolevich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением токсикологии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, Vadim.Lukin@mail.ru
Савелло Виктор Евгеньевич (Savello Victor Evgenevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела рентгенологии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, prof_savello@emergency.spb.ru
Пивоварова Людмила Павловна (Pivovarova Ludmla Pavlovna), доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, immunemergency@yandex.ru
Антонова Анна Михайловна (Antonova Anna Mychailovna), кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенологии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ama-spb@yandex.ru
Кашуро Вадим Анатольевич (Kashyro Vadim Anatolevich), доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии Института токсикологии ФМБА, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vkashuro@mail.ru
Глушков Рудольф Константинович (Glushkov Rudolph Konstantinovich), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений Института токсикологии ФМБА, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vkashuro@mail.ru
Заев Олег Эдуардович (Zaev Oleg Eduardovich), врач анестезиолог – реаниматолог НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, dzol@mail.ru

вании сбора анамнеза, рентгенологического исследования органов и тканей, количественного определения содержания ртути в биологических средах.

Приводим собственное наблюдение. Пациент С., 24 лет, по профессии дровосек, внутривенно через пункционную иглу с помощью шприца ввел себе с суицидной целью около 5 мл элементарной ртути. Этому инциденту предшествовал многомесячный период алкоголизации, осложнившийся развитием у больного С. острого галлюцинаторного синдрома с императивными слуховыми галлюцинациями. Введение ртути больной С. проводил поочередно в подкожные локтевые вены обеих верхних конечностей на уровне локтевых сгибов. Отсутствие практических навыков венопункции привело к тому, что часть металла попала под кожу и в мягкие ткани, а часть с током крови распространилась по сосудам и фиксировалась в органах, что подтвердили проведенные в дальнейшем инструментальные исследования позволившие оценить места локализации ртути.

В центр по лечению острых отравлений СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе обратился спустя 2 недели после инъекции.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на болезненность в местах локтевых сгибов, слабость, повышение температуры до 37,3^0 С.

Объективно: на момент поступления состояние больного средней степени тяжести, стабильное. Нормостенического телосложения. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧДД – 17 раз в минуту. Гемодинамически стабилен. АД – 130 и 80 мм рт. ст. ЧСС – 95 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. В неврологическом статусе при поступлении: в сознании, ориентирован в месте, времени, окружающей обстановке. Инструкции выполняет. За осмотром следит. Менингиальных знаков нет. Глазные щели S =D. Зрачки симметричные, 3 мм в диаметре. Корнеальные рефлексы сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет.

В области локтевых сгибов на внутренних поверхностях предплечий отмечались патологические участки инфильтрации размером 3х4 см, мягкие при пальпации, незначительно болезненные, без отделяемого.

Лабораторно: выявленный при поступлении лейкоцитоз до 11,7 х 10^9/л сохранялся на протяжении 8 суток с последующей нормализацией до 6,3 х 10^9/л. Концентрация фибриногена сохранялась повышенной на протяжении всего периода наблюдения с 6,2 до 7,4 г/л. Все остальные исследуемые биохимические показатели (общий белок, билирубин, мочевина, креатинин, АлТ, АсТ) были в пределах нормальных значений.

При иммунологическом исследовании крови выявлено увеличение относительного и абсолютного содержания поверхностного антигена мононуклеаров CD 25 до 32 % (норма 6-12) и 1,13*10^9/л (норма 0,08-0,23*10^9/л) соответственно, усиление спонтанной миграции лейкоцитов до 166 отн. ед. (норма 55,8-59 отн.ед.), увеличение содержания slgA до 9,6 г/л (норма до 2,8 г/л), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса.

Концентрация ртути в плазме крови составила 732 мкг/л (норма до 10 мкг/л), в моче 2638 мкг/л.

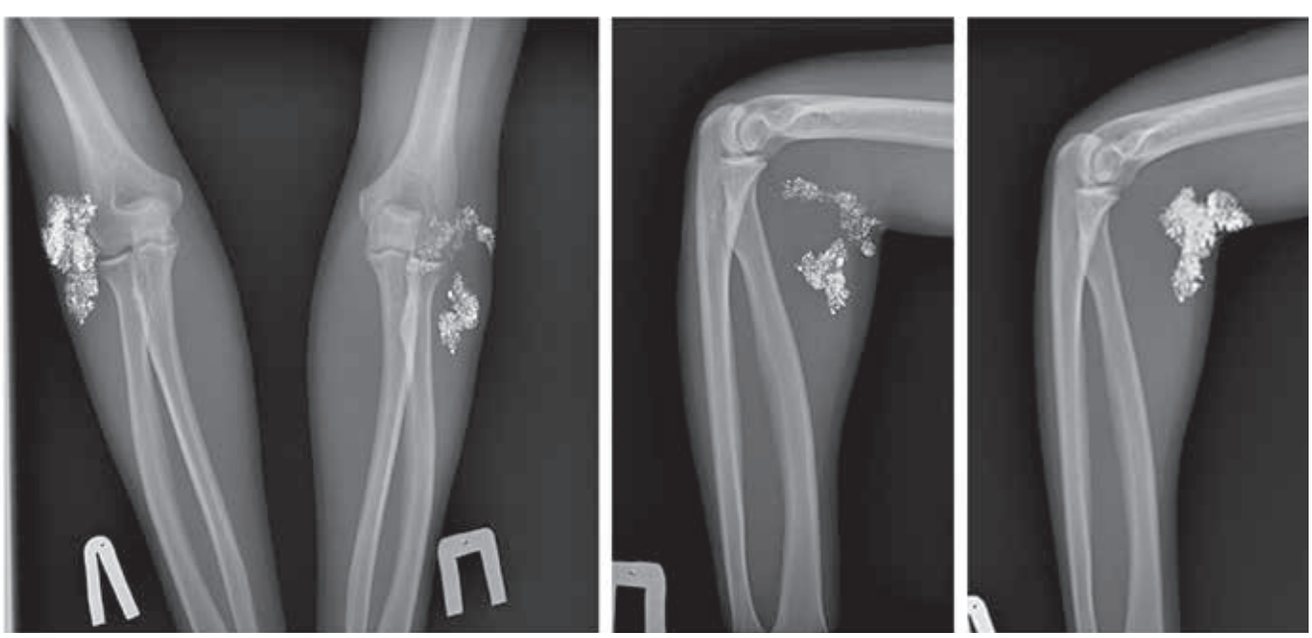

Рис. 1. Пациент С., 24 лет. Рентгенограммы локтевых суставов с инородными телами в периартикулярных мягких тканях.

При рентгенографии правого и левого локтевых суставов, выполненных в двух проекциях, в периартикулярных тканях по передней поверхности локтевых суставов определяются множественные разнокалиберные инородные тела металлической плотности (ртуть) в групповом расположении, размерами 1-3 мм. Костных травматических и деструктивных изменений не определяется. (рис. 1.)

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости выявляется распределение металла в сосудистом русле легких и в проекции сердца. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с инородными телами – дробь; и предыдущими рентгенологическими контрастными исследованиями, например, бронхографии с жирорастворимыми контрастными веществами.

На рентгенограмме органов грудной полости инфильтративных изменений не определяется. Преимущественно в средних и нижних легочных полях с обеих сторон выявляются инородные тела металлической плотности размерами до 1-3 мм, которые носят диссеминированный характер. В проекции правого желудочка определяются аналогичные тени в групповом расположении. (рис. 2)

Множественные инородные тела металлической плотности (ртуть).

При проведении МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) головного мозга, мягких тканей шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и таза, выполненной по стандартной программе, без введения внутривенного контрастирования очагов патологической плотности вещества головного мозга не выявлено. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены, не деформированы. Признаков нарушения ликвороотока и повышения внутричерепного давления не определяется. Субарахноидальное пространство полушарий большого мозга не расширено.

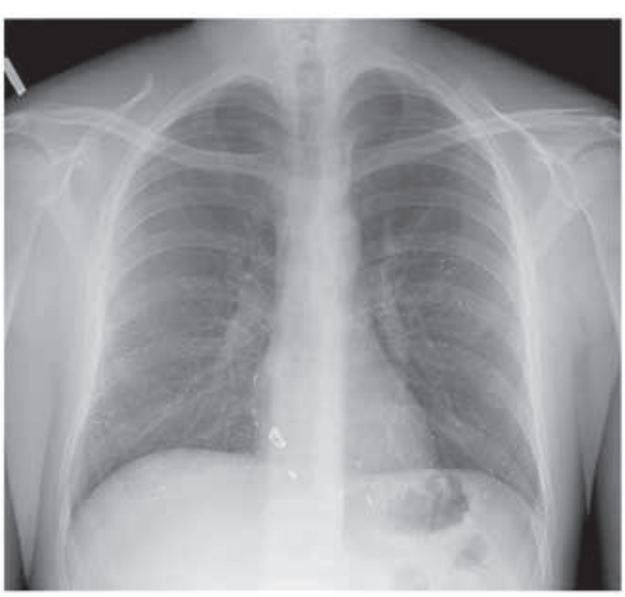

Рис. 2. Пациент С., 24 лет. Рентгенограмма органов грудной полости.

При многослойной МСКТ органов шеи, визуализируются множественные лимфоузлы во всех группах размерами 10,0 – 17,0 мм. Просвет носоротоглотки не деформирован, без признаков стенозирования. Щитовидная железа не увеличена, четко очерчена, структурных изменений ее паренхимы не отмечается. В шейном отделе позвоночника дегенеративно-дистрофические изменения, проявления остеохондроза, спондилоартроза.

МСКТ органов грудной и брюшной полости показала: форма грудной клетки обычная. Объем легких сохранен, легочные поля симметричные. Множественные хаотично расположенные в паренхиме обоих легких, со сгущением по периферии, округлые инородные тела металлической плотности (ртуть) диаметром до 4 мм. (рис. 3,4.)

На уровне правого и переднего отделов сердца визуализируется большое количество аналогичного содержимого (вероятно, в верхней полой вене и правом предсердии). Бронхо-сосудистый рисунок не изменен. Средостение структурно, не смещено. Бронхи 1 – 3 порядка проходимы, не деформированы. Жидкость в плевральной полости не определяется. Внутригрудные лимфатические узлы расположены группами (конгломератами) до 19,0*11,0*30,0 мм. Аналогично увеличены лимфатические узлы подмышечных групп. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника в зоне сканирования. Лимфатические узлы брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза в пределах допустимых максимальных значений. Участки патологической плотности в печени, поджелудочной железе, почках и селезенки при данном исследовании не выявлены.

Мелкие единичные пристеночные включения, аналогичные по плотности внутрилегочным, были обнаружены в петлях толстой кишки. (рис. 5)

Диагноз формулировался следующим образом: «Острое парентеральное отравление элементарной ртутью».

Пациент получал комплексное лечение. В первые трое суток с момента поступления проводили пероральную энтеросорбцию активированным углем из расчета 1 г/кг массы тела. Специфическую антидотную хелаттерапию проводили 5%

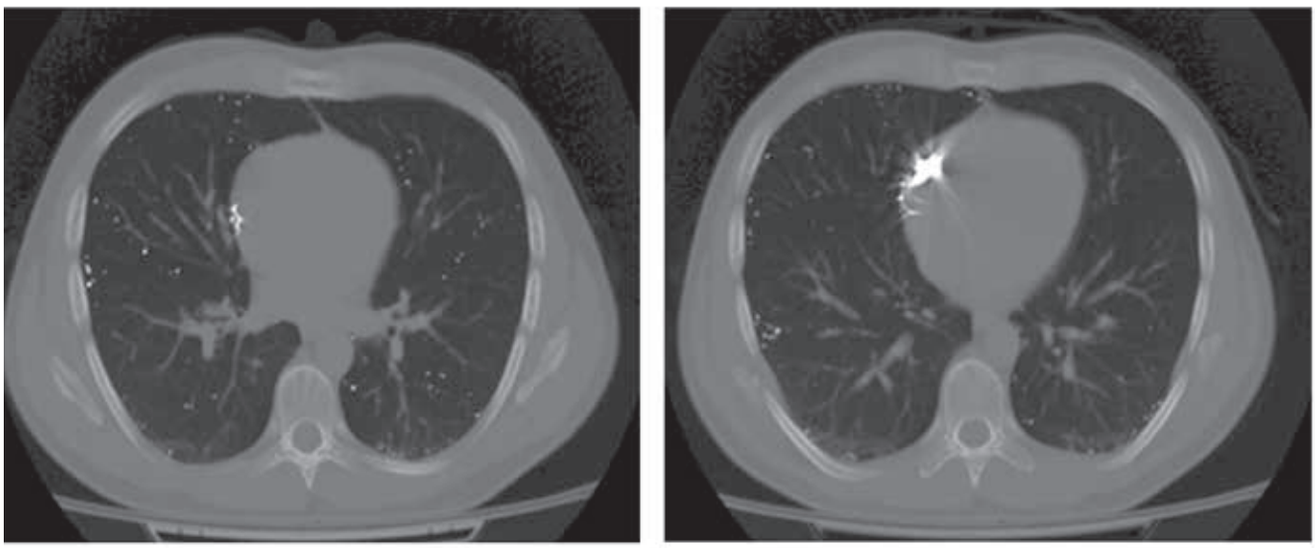

Рис. 3. Пациент С.. 24 лет. Аксиальные срезы МСКТ органов грудной полости.

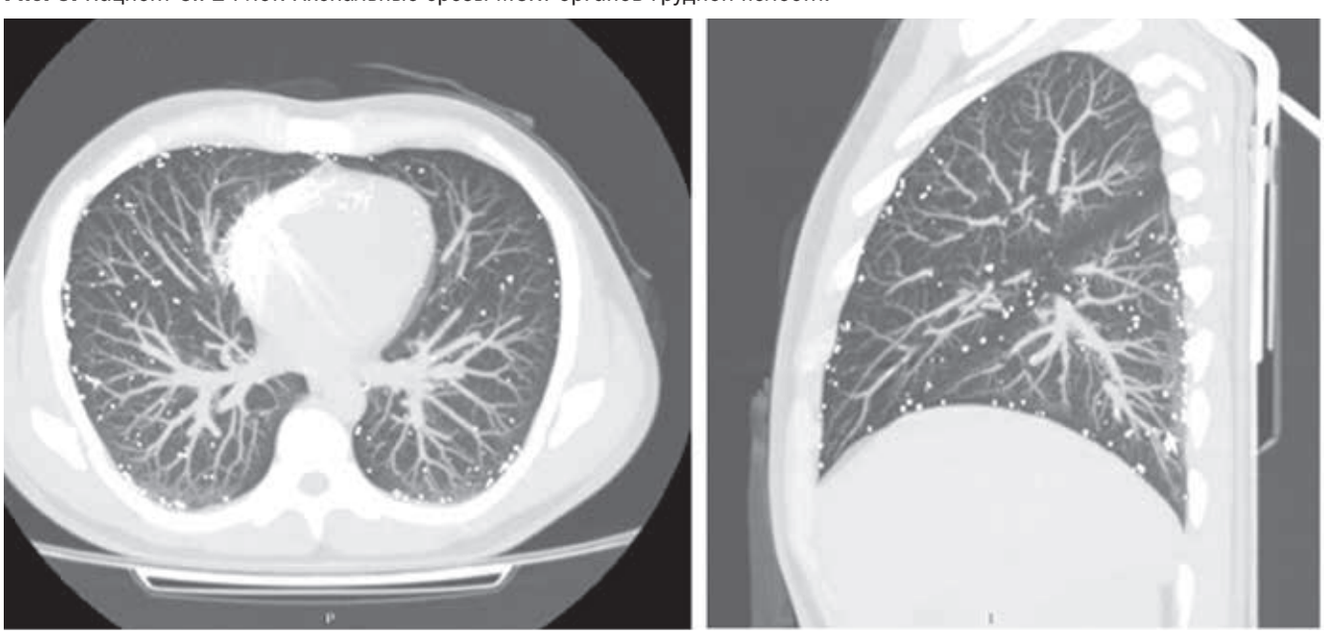

Рис. 4. Пациент С., 24 лет. МСКТ грудной полости, реконструкция аксиальных изображений.

раствором унитиола, который вводили внутримышечно (из расчета 1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела больного) по 7 мл в первые сутки 4 раза (через каждые 6 часов), во вторые сутки 3 раза (через каждые 8 часов) и в последующие 10 суток 2 раза (через каждые 12 часов).

С целью предупреждения развития абсцессов в местах внутримышечной локализации элементарной ртути проводили терапию доксициклином (в капсулах), который назначали перорально 1 раз в сутки по 0,2 г в первый день и по 0,1 г в последующие 10 дней.

Инфузионная терапия включала водную нагрузку до 2,5 л 5% раствора глюкозы, физиологического раствора, электролитов.

Компьютерная томограмма головного мозга, грудной клетки, выполненная через 2 меся-

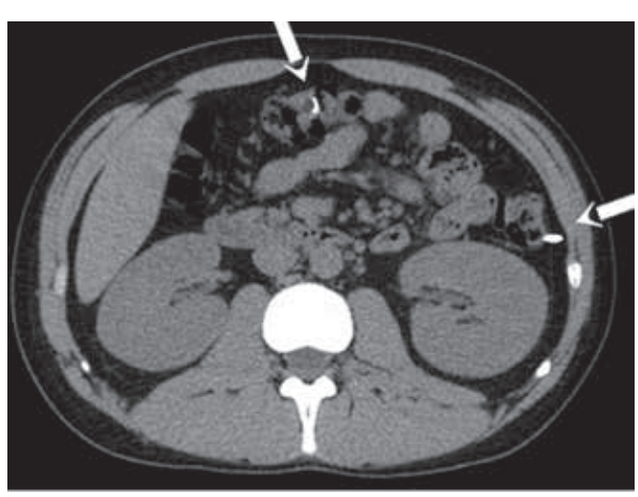

Рис. 5. Пациент С., 24 лет. МСКТ живота (ртуть указана стрелкой).

ца после инъекции, не выявила какой-либо динамики и показала наличие депозитов ртути в легких и полостях сердца. В отличие от предыдущего исследования не удалось обнаружить мелких пристеночных включений, аналогичных по плотности внутрилегочным, в петлях толстой кишки.

Повторное исследование концентрации ртути в крови составило 560 мкг/л, в моче – 1915 мкг/л.

Пациент С. был выписан на 12 сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по амбулаторному наблюдению и лечению с применением хелатирующих препаратов, дезагрегантов и антибиотиков.

В последующий 4 месячный период наблюдения больной С. жалоб не предъявлял, объективных данных, свидетельствующих о повреждении почек, желудочно-кишечного тракта, неврологических расстройств, которые могут возникнуть в результате воздействия ртути, получено не было.

Таким образом, на основании результатов четырехмесячного наблюдения пациента после внутривенного введения достаточно значительного количества ртути мы не увидели специфических симптомов отравления этим металлом. Ожидали, что наличие ртути в крови в большом количестве довольно длительное время должно было привести к ее метаболическому превращению в органические производные, которые могли запустить токсический процесс с характерной симптоматикой. Однако клиническая картина на протяжении 4 месяцев оставалась стабильно невыразительной. С большим сомнением это можно отнести к эффективности назначенной терапии. Кроме того, обсуждается вопрос о целесообразности хирургического удаления ртути из выявленных биологических депо. По – видимому, токсикокинетика и токсикодинамика ртути в организме после внутривенного поступления требует дальнейшего изучения.

Словарь терминов
CD – 25 (clasterdifferentiation) – активированные Т-лимфоциты
sIg – секреторный иммуноглобулин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутренние болезни в 10 книгах (ред.Т.Р.Харрисон). М.: Медицина. 1997: книга 4, 454 – 456.
2. *Лужников Е.А., Суходолова Г.Н.* Острые отравления у взрослых и детей-.М: ЭКСМО; 2009.
3. *Лудевиг Р., Лос К.* Острые отравления: Пер. с нем.–М.: Медицина; 1983.
4. *Ботнару В.А., Волнянский В.В., Чеботарь А.И., Кучук С.Г.*,Михалаке В.Б., Гаврилюк А.И.Три случая эмболии легочных артерий элементарной ртутью //Вестник рентгенологии и радиологии. 2007; (6): 45 – 48.
5. *Winker R., Schaffer A.W., Konnaris C., Bartb A., Giovanoli P., Osterode W.* et al.Healtb consequences of an intravenous injection of metalic mercury IntArcbOccup Environ Health 2002, (75): 581 -586.
6. *Gutierez F., Leon L.* Elemental Mercury Embolism to the Lung. N. Engl J. Med 2000; (342): 1791.
7. *Hobage H.,* Ote B, Westtermann G., Witta J., Welling U, Zidek W., Heidenrech S. Elemental mercurial poisoning. South Med J. October 1997; 356 – 357.
8. *Katsuma A., Hinoshita F., Masumoto S., Hagiwara A., Kimura A.*Acute renal failure following exposure to metallic mercury. ClinNephrol. 2014;82(1):6-73.

REFERENCES:

1. Internal Medicine 10 books(red. T.R.Kharrison). M.: Meditsina. 1997: kniga 4, 454 – 456 (in Russian.
2. *Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N.* Acute poisoning in adults and children.M: EKSMO; 2009 (in Russian).
3. *Ludevig R., Los K.* Acute poisoning: Per. s nem.– M.: Meditsina; 1983 (in Russian).
4. *Botnaru V.A., Volnyanskiy V.V.,* Chebotar' A.I., Kuchuk S.G.,Mikhalake V.B., Gavrilyuk A.I.Three cases of pulmonary embolism elemental mercury //Vestnikrentgenologii iradiologii. 2007; (6): 45 – 48 (in Russian).
5. *Winker R., Schaffer A.W., Konnaris C., Bartb A., Giovanoli P., Osterode W.* et al.Healtb consequences of an intravenous injection of metalic mercury IntArcbOccup Environ Health 2002, (75): 581 -586.
6. *Gutierez F., Leon L.* Elemental Mercury Embolism to the Lung. N. Engl J. Med 2000; (342): 1791.
7. *Hobage H.,* Ote B, Westtermann G., Witta J., Welling U, Zidek W. et al. Elemental mercurial poisoning. South Med J. October 1997; 356 – 357.
8. Katsuma A, Hinoshita F, Masumoto S, Hagiwara A, Kimura A. Acute renal failure following exposure to metallic mercury. ClinNephrol. 2014; 82(1): 6-73.

V.V. Shilov[1], V.A. Lukin[2], V.E. Savello[2], L.P. Pivovarova[2], A.M. Antonova[2], V.A. Kashyro[3], R.K. Glushkov[3], O.E. Zaev[2]

CLINICAL FOLLOW-UP OF A PATIENT AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF ELEMENTAL MERCURY WITH SUICIDAL PURPOSE

[1] «Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health» Federal Medical-Biological Agency, 191036, St. Petersburg, Russian Federation
[2]Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, St.Petersburg, Russian Federation
[3]Federal State Science Institution “Institute of Toxicology”, Federal Medical-Biological Agency», 192019, St.Petersburg, Russian Federation

The article provides a clinical follow-up of a patient taken to a hospital toxicology center after a suicide attempt with intravenous injection of elemental mercury. Results of clinical, laboratory and instrumental examination investigations are reported.

Keywords: *elemental mercury, intravenous administration.*

Материал поступил в редакцию 21.07.2015 г.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 615.074-615.099.08

80 ЛЕТ ИНСТИТУТУ ТОКСИКОЛОГИИ – ФЕДЕРАЛЬНОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ БЮДЖЕТНОМУ УЧРЕЖДЕНИЮ НАУКИ ФМБА РОССИИ

Е.Ю. Бонитенко,
М.Б. Иванов,
И.А. Шабунова,
В.А. Баринов,
А.Н. Петров

ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлена история становления, этапы развития Института токсикологии, основные достижения учреждения в области отечественной токсикологии, в том числе за последние пять лет.

Ключевые слова: *история института, санитарно-химическая защита, химическая безопасность, разработка антидотов, профилактика и лечение отравлений, химико-аналитические исследования.*

В этом году исполняется 80 лет со дня основания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». За время своего существования институт внёс существенный вклад в развитие отечественной токсикологии и обеспечение химической безопасности населения нашей страны. В институте созданы и внедрены в практику эффективные средства медицинской защиты от отравлений высокотоксичными химическими веществами на основе изучения закономерностей химико-биологического взаимодействия и исследования механизмов токсического действия ксенобиотиков. Другие направления исследований связаны с разработкой новых технологий клинической и химико-аналитической диагностики и лечения неблагоприятного воздействия химических факторов окружающей среды.

Исчерпывающий очерк об истории Института токсикологии с момента его основания помещён в номере журнала «Токсикологический вестник» (№ 3, май-июнь 2010 г.), посвящённом его 75-летию. Поэтому в настоящей статье основное внимание уделяется итогам жизни института за последние пять лет. Тем не менее, в начале публикации хотелось бы обратить внимание на знаковые события, произошедшие в разные периоды существования института, которые существенно отразились на его судьбе в целом, на его не простом становлении как одного из центров отечественной токсикологической науки.

Первые из этих событий произошли ещё в довоенное время. Среди них следует обратить внимание на массовые репрессии, которые прокатились по стране в 1937 г. К сожалению, они коснулись первого директора Санитарно-химического института Ленгорздравотдела (довоенное название Института токсикологии) Я.М. Каллера, нескольких ведущих

Бонитенко Евгений Юрьевич (Bonitenko Evgenij Jur'evich), доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, institute@toxicology.ru
Иванов Максим Борисович (Ivanov Maxim Borisovich), доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, m.b.ivanov@toxicology.ru
Шабунова Ирина Александровна (Shabunova Irina Aleksandrovna), кандидат биологических наук, ученый секретарь ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, institute@toxicology.ru
Баринов Владимир Александрович (Barinov Vladimir Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного информационного-аналитического отдела ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, institute@toxicology.ru
Петров Александр Николаевич (Petrov Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией психофармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, an_petrov@toxicology.ru

Заседание учёного совета института. В центре – С.Н. Голиков. 1953 год.

учёных и рядовых сотрудников. Потеря учёных, определявших направления исследований и уникальный стиль деятельности института, не могла не сказаться на его научном потенциале. Новым руководством Санитарно-химического института был взят курс на выполнение сугубо прикладных задач по санитарно-химической защите. Вторым обстоятельством, нанёсшим тяжёлый удар по материально-технической базе института и, конечно, по его научно-производственной деятельности, было постановление Совета Народных Комиссаров СССР об образовании в Ленинграде Военно-морской медицинской академии на базе 3-го Ленинградского медицинского института (размещавшегося в больнице им. А.А. Нечаева) и Санитарно-химического института. Согласно этому постановлению, принятому в июле 1940 г., институт должен был передать вновь создаваемой академии все принадлежавшие ему помещения. Таким образом, институт лишился экспериментальной базы и вивария. Начались массовые сокращения и откомандирования сотрудников ввиду свёртывания тем научно-исследовательских работ (НИР) и уменьшения объёмов работы. Следует сказать, эти испытания были с честью преодолены. После победы в Великой Отечественной войне началось возрождение научного коллектива института, восстановление и совершенствование его материально-технической базы. В это время в институт возвратились, работавшие в нём с момента основания С.В. Аничков и В.М. Карасик. Во многом, благодаря их авторитету и прозорливости, институт в последующие годы развивался как центр научной токсикологии, в котором закладывались теоретические предпосылки лечения интоксикаций, решались фундаментальные вопросы токсикологии и уже на этой основе успешно выполнялись прикладные задачи. Особенно плодотворно эти тенденции стали воплощаться в жизнь, когда Институт токсикологии в 1951 г. возглавил С.Н. Голиков. За 25 лет директорства Сергея Николаевича, работавшего рука об руку со своими товарищами – заведующими отделами и лабораториями и многочисленными учениками, институт превратился в крупное современное научно-исследовательское учреждение, определявшее развитие отечественной токсикологии по ряду важнейших направлений.

Следующее важное событие, отразившееся на функционировании Института токсикологии, это прекращение существования СССР в 1991 г. Для института, находившегося

в ведении расформированного Министерства здравоохранения СССР, начались непростые времена. Традиционная научная тематика, связанная с разработкой средств медицинской защиты от высокотоксичных химических веществ, прежде всего от отравляющих веществ, в тот период оказалась невостребованной основным её заказчиком – государством. В таких условиях встал вопрос о «выживании» института, сохранении его кадрового и научного потенциала. Только в конце 1993 г. наметились реальные сдвиги в определении положения института в системе Минздрава России, в ведомственном подчинении которого он находился с января 1992 г. Институт токсикологии был определён головным учреждением Минздрава России по отраслевой научно-исследовательской токсикологической программе «Патогенез и молекулярные механизмы экзогенных интоксикаций. Разработка средств и методов диагностики и лечения отравлений». Нужно сказать, что весь предшествующий опыт, сочетание в работе подразделений теоретических и прикладных исследований, позволили коллективу института в качестве головного учреждения подключиться к разработке принципиально новых научных направлений в интересах практического здравоохранения. Получила своё развитие тематика по разработке современных технологий диагностики и лечения бытовых отравлений, обоснованию принципов и методов определения экотоксикантов органического и неорганического происхождения в объектах окружающей среды и биосредах человека. Практической реализацией исследований, посвящённых изучению токсических эффектов загрязнителей окружающей среды на различные группы населения, явилась организация в 1997 г. в составе института консультативно-диагностической поликлиники – единственного специализированного токсикологического амбулаторного учреждения в России. В результате возобновления в конце 90-х гг. работ по созданию и внедрению средств медицинской защиты от высокотоксичных химических веществ в 2002-2003 гг. были разрешены для медицинского применения и промышленного выпуска антидоты фосфорорганических веществ (ФОВ) нового поколения – карбоксим и пеликсим. В 2002 г. на снабжение был принят индивидуальный противохимический пакет (ИПП-11) – средство защиты и дегазации кожных покровов от отравляющих веществ, явившийся результатом многолетнего творческого содружества токсикологов и химиков института. Таким образом, коллектив Института токсикологии в очередной раз продемонстрировал, что, наряду с традиционными разработками, в силах успешно осваивать новые направления исследований на основе имеющегося опыта по изучению общих закономерностей и частных проявлений различных форм химической патологии.

Наконец, ещё один знаковый этап в истории института приходится уже на новый XXI век. Указом президента Российской Федерации № 314 от 09.03.2004 г. «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти» Министерство здравоохранения РФ преобразовывалось в Министерство здравоохранения и социального развития РФ и должно было передать подчинённые ему научно-исследовательские учреждения во вновь созданные (или преобразованные) Федеральные агентства. И снова встал вопрос о ведомственном подчинении института. Правда, на этот раз он решился оперативно и, следует признать, что эта очередная государственная реформа пошла на пользу институту. 27 апреля 2005 г. вышло Распоряжение Правительства Российской Федерации № 492-р о передаче Института токсикологии в числе других организаций и учреждений в ведение Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России). Приказом ФМБА России № 243 от 30.05.2005 г., а затем № 129-У от 20.05.2011 г. государственное учреждение Институт токсикологии Министерства здравоохранения РФ было переименовано в Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России). Следует сказать, что руководитель агентства В.В. Уйба, его заместитель М.Ф. Киселёв, сотрудники Управления научных исследований Г.Н. Галкин, В.И. Вареник, В.А. Николаев сделали всё возможное, чтобы облегчить институту трудности переходного периода и сохранить работоспособность его научного коллектива. Поэтому уже с середины 2005 г., что называется «без раскачки и прямо с колёс», Институт токсикологии приступил к выполнению работ в соответствии с задачами, решаемыми ФМБА России. Приказом ФМБА России № 91 от 05.04.2006 г. «О научно-техническом совете Федерального медико-биологического агентства» директор Института токсикологии был введён в состав совета, а институт был определён базовой организацией проблемной комиссии № 4 «Токсикология, гигиена, профпатология, индикация, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» научно-технического совета ФМБА России.

В апреле 2007 г. директором Института токсикологии был назначен С.П. Нечипоренко, до этого 15 лет проработавший заместителем

Содружество учёных токсикологов Ленинграда – Санкт-Петербурга помогло выстоять институту в трудные для науки1990-е годы. На снимке слева – направо: Н.В. Саватеев, С.Н. Голиков, Г.А. Софронов, Л.А. Тиунов, А.Н. Петров.

директора по научной работе. Эту должность в июле 2007 г. занял доктор медицинских наук Е.Ю. Бонитенко, ранее работавший во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины МЧС России.

Руководство и научный коллектив, приступив к выполнению исследований в статусе федерального учреждения науки ФМБА России, понимали, что работы, направленные на обеспечение химической безопасности страны, остаются приоритетными для института. Среди них следует выделить работы по созданию и совершенствованию средств медикаментозной защиты от высокотоксичных химических веществ. В этот период патентами РФ на изобретения были защищены ранее внедрённые в медицинскую практику карбоксим и пеликсим. Для медицинского обеспечения работ по уничтожению химического оружия и терапии отравлений высокотоксичными фосфорорганическими соединениями были разработаны и утверждены ФМБА России методические рекомендации и инструкция по профилактике и лечению поражений отравляющими веществами граждан, занятых на работах с химическим оружием. Сотрудники института приняли активное участие в разработке, доклинической оценке и внедрении лекарственных форм оригинального отечественного антидота угарного газа и продуктов горения – ацизола.

Другой важной научной проблемой является разработка новых технологий диагностики и лечения последствий неблагоприятного воздействия химических факторов окружающей среды. Здесь следует отметить уникальный характер взаимодействия в пределах одного учреждения учёных научно-исследовательских лабораторий института и врачей его консультативно диагностической поликлиники (КДП). Прежде всего, это относится к оценке токсического действия металлов и стойких органических загрязнителей. С помощью современных методов клинической и химико-аналитической диагностики специалистами-токсикологами оценивается степень химической нагрузки и выраженность заболеваний химической этиологии. Поликлиническая помощь оказывается жителям Санкт-Петербурга, Ленинградской области, субъектов федерации Северо-Западного и других регионов России, а также ближнего зарубежья. Особое значение в научно-клинической работе института придаётся токсикологическим показателям здоровья детей.

Успехи в решении научных проблем, заканчивающиеся практической реализацией, объясняются многолетними традициями научных исследований в институте, опирающихся на из-

Директор института Е.Ю. Бонитенко выступает на заседании проблемной комиссии №4 «Токсикология, гигиена, профпатология, индикация, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» Научно-технического совета ФМБА России. 2014 год.

учение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия. Несмотря на прикладной характер большинства НИР, ведущихся в настоящее время в институте, в них присутствуют разделы, посвященные изучению механизмов рассматриваемых процессов и явлений. Только на этом пути возможна разработка и внедрение новых эффективных методов и средств диагностики, профилактики и лечения химических поражений и болезней химической этиологии.

Подтверждением значимости и плодотворности подобного подхода является, в частности, то, что на основании изучения механизмов взаимодействия цианидов и потенциальных средств коррекции институтом совместно с научно-производственным центром «Фармзащита» ФМБА России проведена разработка принципиально нового, малотоксичного лечебно-профилактического антидота цианидов на основе производных кетоглютаровой кислоты, цистеина и металлокомплексов. Другой пример плодотворного сочетания поисковых и прикладных исследований в институте, проводящихся на протяжении последнего десятилетия, – это освоение и модификация методов оценки мутагенного действия химических веществ. В лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (заведующий кандидат биологических наук Н.В. Томилин) показано, что сочетанное использование методов электрофореза единичных клеток (Comet assay) и микроядерного теста (проточная цитофлуорометрия) на клетках периферической крови животных и человека перспективно для биомониторинга состояния ядерной ДНК людей, профессионально связанных с повышенным действием вредных химических веществ или проживающих на загрязнённых территориях. Подобные примеры можно было бы продолжить на примере большинства НИР, ведущихся в институте.

В мае 2010 г. было торжественно отмечено 75-летие Института токсикологии. В связи с этим сотрудники института были награждены Почётными грамотами Минздравсоцразвития России, Федерального медико-биологического агентства, отмечены благодарностью руководителя ФМБА России. В честь юбилея института была проведена научная конференция, на которой с докладами выступили ведущие токсикологи России. К 75-летию института были изданы коллективная монография «Федеральное государственное учреждение науки ИНСИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ 75 лет», «Труды Института токсикологии, посвящённые 75-летию со дня основания». В этом же году вышла в свет первая часть руководства для

врачей «Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами» под редакцией Ю.Ю. Бонитенко и С.П. Нечипоренко. В представленных материалах, наряду с освещением актуальных проблем различных направлений современной токсикологии, был подробно изложен многолетний путь института, его достижения и перспективы, воздано должное памяти замечательных учёных, трудившихся в его стенах. Подведение итогов за определённый период существования научно-исследовательского учреждения позволяет объективно оценить достигнутое, и на этой основе определить перспективы его дальнейшего развития.

Важной вехой для института стало включение его в число исполнителей федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)», одним из государственных заказчиков которой являлся ФМБА России. Среди приоритетных задач этой программы следует указать на создание специализированных центров индикации и диагностики отравлений химическими веществами. В этом плане в институте начато строительство и проведены НИР по организационно-методическому обеспечению работы создаваемого клинико-диагностического центра на базе ФГБУН ИТ ФМБА России. В соответствии с задачами программы, возложенными на ФМБА России, Институт токсикологии с 2009 г. сосредоточил свои усилия на следующих направлениях исследований: разработка и совершенствование медицинских технологий обеспечения химической безопасности и снижения потерь от заболеваний химической этиологии, методическое обеспечение химико-токсикологического анализа для совершенствования системы мониторинга здоровья населения и состояния окружающей среды. Перспективность данных направлений исследований подтверждается «Основами государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу», утверждённых Президентом РФ.

В 2012 г. институт понёс тяжёлую утрату – после тяжёлой болезни ушёл из жизни директор института заслуженный деятель науки РФ, профессор С.П. Нечипоренко. Трудно переоценить вклад С.П. Нечипоренко в важнейшие направления токсикологии, касающиеся разработки и внедрения средств медицинской защиты от отравлений высокотоксичными веществами. Под его руководством было осуществлено внедрение в медицинскую практику оригинальных эффективных отечественных антидотов ФОВ. В качестве заместителя директора по научной работе с 1992 по 2007 гг. С.П. Нечипоренко многое сделал для сохранения института как учреждения науки в трудные 90-е гг. и способствовал развитию принципиально новых направлений его работы.

Приказом руководителя ФМБА России в мае 2012 г. директором ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» был назначен Е.Ю. Бонитенко, на должность заместителя по научной работе в октябре 2012 г. был утверждён доктор медицинских наук М.Б. Иванов, работавший ранее в научно-исследовательском центре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

Сохраняя преемственность и многолетние традиции, новое руководство института сосредоточило основные усилия на научно-исследовательских работах по оценке потенциальной опасности развития заболеваний химической этиологии, совершенствованию методов клинико-лабораторной диагностики, а также по созданию новых средств и методов лечения интоксикаций. Основные работы выполняются по государственным заданиям, государственным контрактам и по внебюджетным договорам. С 2009 по 2014 гг. институтом выполнено более 100 тем НИР, главным образом в рамках государственного заказа, из них 43 – по государственным контрактам Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)».

В качестве основных достижений последнего периода можно отметить следующие разработки института. Совместно с ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России в 2009 г. закончены технологические разработки регламента, фармакопейной статьи предприятия и выпущена опытно-промышленная партия комплекта «Алмаз». Завершена разработка оригинального аэрозольного препарата «Сальбуфен» на основе β_2-адреномиметика и Н-холинолитика для лечения обструктивных заболеваний легких и поражений дыхательной системы сильнодействующими ядовитыми веществами пульмонотоксического и раздражающего действия. Проведен полный объем необходимых доклинических исследований препарата, разработаны проекты инструкции по его медицинскому применению и технического задания на опытно-конструкторскую работу с целью медицинского применения и организации промышленного выпуска лекарственной формы препарата.

В институте разработаны оригинальные

средства для лечения отдаленных последствий отравлений метгемоглобинообразователями. Новизна разработок подтверждена в 2010-2011 гг. патентами РФ на изобретение № 2392958 и № 2419448.

В 2012-2014 гг. в лаборатории лекарственной токсикологии (зав. проф. Т.Н. Саватеева-Любимова) проведены высокотехнологичные исследования по оценке риска развития отдаленных последствий при остром и пролонгированном воздействии на организм ураном. По результатам НИР разработаны методические рекомендации по выявлению таких последствий, предложен алгоритм диагностического обследования. В 2014 г. подана заявка № 2014126141 на получение патента РФ на изобретение способа моделирования комбинированного воздействия обедненным ураном.

Результатом изучения развития нейротоксических поражений и биохимических нарушений при острых отравлениях депримирующими агентами явилось совершенствование методов диагностики, разработка схем и порядка применения средств фармакологической коррекции выявленных нарушений с учетом патогенетических механизмов. Разработан алгоритм химико-токсикологической диагностики отравлений веществами депримирующего действия и проведена его апробация в экспериментальных и клинических исследованиях. На основании результатов исследований в 2013 г. оформлен патент РФ № 2486604 на изобретение способов комплексной оценки глубины депримирующего действия химических веществ.

Высокого уровня достигли химико-аналитические исследования, выполняемые во вновь созданных лабораториях токсикологической химии неорганических и органических соединений (заведующие лабораториями к.х.н. Н.Б. Иваненко и к.х.н. И.К. Журкович). Разработаны инновационные технологии химико-токсикологического анализа на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и модифицированных атомно-абсорбционных методов для совершенствования системы мониторинга здоровья населения, а также состояния окружающей среды. В период с 2009 по 2013 гг. разработано и аттестовано 15 методов количественного определения вредных химических веществ в биологических средах и объектах внешней среды, 9 из которых – по государственным контрактам ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)». Семь аттестованных методик измерения массовой концентрации металлов в крови атомно-абсорбционными методами в 2013 г. зарегистрированы в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений. Создана специализированная библиотека тандемных масс-спектров пептидных токсинов. Библиотека в совокупности включает 263 масс-спектра, характеризующих 59 целевых соединений.

Для совершенствования качества лабораторной диагностики с 2010 по 2013 гг. выполнены работы в рамках выполнения государственных контрактов ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)», по созданию и регистрации 5 государственных стандартных образцов (ГСО) состава крови, содержащей токсичные металлы. Здесь необходимо отметить существенный вклад в проведенную работу сотрудников института кандидата медицинских наук В.К. Сибирякова и кандидата биологических наук А.М. Малова. В 2013 г. ГСО состава крови, содержащей свинец, ртуть, кадмий и бериллий внесены в реестр межгосударственных стандартных образцов государств-участников соглашения о согласованной политике в области стандартизации, метрологии и сертификации. В 2011 г. получен патент РФ № 2431665 на изобретение способа получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов, содержащих токсичные металлы.

С целью совершенствования подготовки и обеспечения практической деятельности врачей-токсикологов, профпатологов и других специалистов медицинского профиля в институте осуществлена разработка целого ряда научно-информационных и методических документов. С 2009 по 2014 гг. разработано 9 методических указаний по методам контроля химических факторов (в рамках выполнения ФЦП) и 11 методических рекомендаций системы стандартизации в здравоохранении Российской Федерации (требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи).

В сфере научных и практических интересов института постоянно находится проблема обеспечения токсикологической безопасности пищевой продукции, алкогольных напитков, лекарственных средств и медицинских изделий, выводимых на рынок и находящихся в обращении на территории России, а также токсикологический анализ объектов окружающей среды (вода, почва, отходы производства и потребления). С этой целью на базе института аккредитованы и функционируют три испытательных токсикологических центра и испытательная лаборатория аналитической экотоксикологии.

Заседание Учёного совета Института. В центре заместитель председателя Учёного совета, заместитель директора по научной работе М.Б. Иванов. 2015 год.

Одним из важных направлений работ, проводимых в последние годы в институте, следует считать разработку методологии для внедрения стандартов надлежащей лабораторной практики при проведении доклинических исследований лекарственных средств, химических веществ бытового и промышленного назначения, пестицидов и др.

В связи с этим с 2011 г. в Институте токсикологии начал функционировать отдел обеспечения качества доклинических исследований, руководителем которого является ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии кандидат медицинских наук М.А. Зайцева. Отделом осуществлена большая работа по экспертизе материалов доклинических исследований, проводимых в Институте.

Многолетний опыт в проведении доклинических исследований лекарственных препаратов, наличие квалифицированных сотрудников, прошедших повышение квалификации по стандартам Надлежащей лабораторной практики (GLP) в России и зарубежом, заложили основу для создания на базе Института токсикологии испытательного центра доклинических исследований. В структуре испытательного центра задействовано 29 штатных сотрудников Института, в том числе руководители исследований, исследователи, ветеринары, лаборанты.

Испытательный центр специализируется на проведении токсикологических, фармакологических, фармакокинетических исследований, в 2012 г. он был включён в перечень организаций, подлежащих подготовке к аккредитации в соответствии с принципами GLP ОЭСР.

В 2014-2015 гг. испытательный центр успешно прошел инспекционные проверки «Россакредитации» на соответствие международным нормативным требованиям, предъявляемым к организациям, проводящим доклинических исследования. Сотрудники испытательного центра ежегодно проводят семинары по надлежащей лабораторной практике в стенах Института, а также в других организациях Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора, Росстандарта, занимающихся внедрением GLP.

Учёные института продолжают активно участвовать в проведении научных съездов и конференций. В частности, на четвёртом съезде

токсикологов России (Москва, 2013 г.) от института был представлен пленарный доклад Е.Ю. Бонитенко, В.А. Баринова и А.Н. Петрова «Перспективы развития научных исследований по совершенствованию системы антидотного обеспечения в Российской Федерации». Материалы научных сообщений сотрудников института опубликованы в трудах третьего (Москва, 2008 г.) и четвёртого съездов токсикологов России, четвёртого съезда фармакологов России (Казань, 2013 г.). Только в 2013-2014 гг. работы института были представлены в трудах более 50 симпозиумов, съездов и конференций, из них в 20 – с международным участием.

В последнее время институт демонстрирует достаточно высокую публикационную активность результатов научных исследований. С 2010 по 2014 гг. издано 15 коллективных монографий по проблемам токсикологии, фармакологии и элементологии, 8 из которых разработаны по заданиям государственных контрактов ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)». В авторский коллектив вышедшего в 2012 г. национального руководства «МЕДИЦИНСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ» вошли учёные института С.П. Нечипоренко и Г.А. Ливанов, в число разработчиков руководства в качестве рецензента включён А.Н. Петров.

В настоящее время существенно возросла роль текущего и перспективного планирования и координации проводимых исследований. Не менее важно в современных условиях обеспечение соответствия выходной научно-технической продукции действующим стандартам и нормативам, определение показателей её качества, обеспечивающих наиболее полное обобщение результатов НИР и их объективный анализ. Выполнение этих задач было возложено на отдел планирования и организации научных исследований (руководитель – кандидат биологических наук И.А. Шабунова). Отделом обеспечивается оперативное пополнение ряда федеральных и ведомственных информационных порталов по разделам научной деятельности института.

В 2012 г. в структуре Института был создан научный информационно-аналитический отдел (НИАНО), который возглавил доктор медицинских наук, профессор В.А. Баринов. Основными задачами отдела являются: внедрение современных информационных технологий в обеспечение научно-исследовательских работ; подготовка информационно-аналитических материалов о состоянии и перспективах развития научных исследований по направлениям деятельности института; координация научно-исследовательских работ, выполняемых институтом по программам государственных Заказчиков. Также на отдел были возложены задачи по организационно-методическому обеспечению работы диссертационных советов института и аспирантуры.

С момента своего создания в 1935 г. и до настоящего времени Институт токсикологии является одним из ведущих научных учреждений Российской Федерации по подготовке высококвалифицированных научных кадров в области токсикологии. На базе института в настоящее время работают два диссертационных совета (Д 208.030.01 с 2010 г., ДС 208.006.01 с 2011 г.) с правом рассмотрения докторских и кандидатских диссертаций по специальностям: 14.03.04 – токсикология (медицинские и биологические науки); 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Следует отметить, что диссертационный совет Д 208.030.01 – единственный в Российской Федерации, которому предоставлено право принимать к защите диссертации по специальности 14.03.04 – токсикология (биологические науки). С 2011 г. в диссертационных советах Института успешно защищены 23 диссертационные работы (3 – на соискание ученой степени доктора наук, 20 – на соискание ученой степени кандидата наук). Большая заслуга в этом принадлежит ученому секретарю диссертационных советов профессору Л.В. Луковниковой.

С 2009 г. Институт вновь получил право на осуществление образовательной деятельности в аспирантуре по специальностям – токсикология; фармакология, клиническая фармакология (Лицензия АА, № 002313 от 29 июня 2009 г., а с 05 апреля 2012 г. получена бессрочная Лицензия ААА, № 002821, регистрационный № 2696). За этот период очное обучение прошли 4 аспиранта, в настоящее время проходят обучение 4 человека. Таким образом, восстановлена давняя традиция института – подготовка научной молодёжи. Выполнению этой задачи будет способствовать отдел подготовки кадров высшей квалификации и инновационных научно-образовательных проектов (ОПК), образованный в 2014 г. (руководитель – кандидат биологических наук Е.Г. Батоцыренова).

На сегодняшний день не подлежит сомнению, что проведение научных исследований на уровне мировых достижений возможно только при наличии высокоэффективного научного оборудования. Следует отметить, что руководством ФМБА России за последние пять лет были выделены большие средства для оснащения лабораторий Института токсикологии

современными средствами измерения и испытательным оборудованием. За это время были приобретены и освоены приборы и установки ведущих фирм мира, специализирующихся на производстве аналитического и экспериментального оборудования (Metris, Columbus Instruments, TSE, Ugo Basile, Siemens, Agilent, Waters, Shimadzu, Thermo, Leica Microsystems, Nikon и др.). Усиление приборной инфраструктуры создаёт условия для проведения комплексных исследований, касающихся оценки важнейших функций биообъекта на организменном уровне, определения необходимых биохимических показателей, проведения последовательного морфологического и иммуноцитохимического изучения механизмов токсического действия ксенобиотиков различной природы, исследования роли основных типов гибели клеток в патогенезе интоксикаций. В то же время наличие современного аналитического оборудования обеспечивает высокопроизводительный анализ ксенобиотиков и их метаболитов в биосредах организма и в объектах окружающей среды (вода, воздух, пищевые продукты, лекарственные препараты и др.).

Состояние материально-технической базы института является важным фактором, влияющим на качественное решение поставленных перед ним научных задач, улучшение условий труда сотрудников. За истекшее пятилетие в Институте токсикологии проведён огромный объём работ по вводу новых сооружений, реконструкции зданий и территории. В качестве примера следует привести комплекс мероприятий по реконструкции корпуса 2а, в котором с 2013 г. размещена лаборатория психофармакологии. На первом этаже корпуса находятся помещения зоны содержания биологических тест-систем (лабораторных животных). Животные содержатся в конвенциальных условиях с разделением грязного и чистого потоков их перемещения, с обеспечением процессов стерилизации вспомогательных материалов, с проведением регулярного ветеринарного контроля. Для соблюдения условий по содержанию животных в соответствии с международными стандартами силами ООО НПО «Технобум» проведены монтажные и пуско-наладочные работы по запуску современного технологического оборудования (ламинары, станция для сбора подстилочного материала, воздушные души (шлюзы), автоклав, моечно-дезинфицирующая машина, система водоподготовки и др.). На втором этаже проводятся экспериментальные исследования. Следует сказать, что лаборатория оснащена уникальным оборудованием для проведения экспериментов на животных производства ведущих компаний, специализирующихся в этой области (Metris Нидерланды, Columbus США, TSE Германия и др.). Благодаря этому были созданы необходимые условия для практического внедрения в работе лаборатории принципов GLP.

Успешное решение широкого круга задач, поставленных перед Институтом токсикологии государством, возможно только при активной, творческой работе всего его коллектива. Это касается прежде всего руководителей научных подразделений, и их помощников – научных сотрудников. И они совместно с руководством института прилагают максимум усилий для успешного выполнения научно-исследовательских работ и практического внедрения полученных результатов. Руководство ФМБА России высоко оценивает их самоотверженный труд: почётным нагрудным знаком Федерального медико-биологического агентства «А.И. Бурназян» за истекшие годы награждены 9 сотрудников Института токсикологии.

Сегодня в ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» имеются все необходимые условия для плодотворной работы в интересах отечественной токсикологии и химической безопасности населения России в XXI веке.

E.Ju. Bonitenko, M.B. Ivanov, I.A. Shabunova, V.A. Barinov, A.N. Petrov

80 YEARS OF THE INSTITUTE OF TOXICOLOGY – FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION OF SCIENCE OF THE FMBA OF RUSSIA

Institute of toxicology, Federal Medico-Biological Agency, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

The article describes history of setting-up and formation stages of the Toxicology Institute, achievements and contributions of the Institution to the development of the domestic toxicology, including over last five years.

Материал поступил в редакцию 21.05.2015.

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ПЕТРОВ.

7 июля 2015 г. исполнилось 75 лет выдающемуся отечественному токсикологу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» Петрову Александру Николаевичу.

А.Н. Петров родился в 1940г в городе Ленинграде в семье врачей. Его детство пришлось на тяжелые военные годы, все время блокады А.Н. Петров пережил в Ленинграде. В 1963 году А.Н. Петров закончил с золотой медалью среднюю школу и поступил в 1-Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова, ныне Санкт Петербургский государственный медицинский университет им.академика И.П. Павлова. После окончания высшего учебного заведения был зачислен в аспирантуру в лабораторию патофизиологии Института токсикологии МЗ СССР, которой руководил профессор, доктор медицинских наук Сергей Сергеевич Крылов, являющийся и в последующие годы научным руководителем молодого ученого. В 1967 г. после окончания аспирантуры и успешной защиты кандидатской диссертации, посвященной изысканию лекарственных средств против укачивания, был назначен на должность младшего научного сотрудника лаборатории патофизиологии Института токсикологии МЗ СССР и прошёл путь от младшего научного сотрудника до директора института. В 1980 г. А.Н. Петрову было присвоено ученое звание старший научный сотрудник по специальности «фармакология». В 1991 году А.Н. Петров защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «токсикология» и «фармакология», в 2004 г решением ВАК РФ А.Н. Петрову присвоено ученое звание профессор по специальности «токсикология». Возглавляя Институт токсикологии с 1987 по 2007 год, А.Н. Петров внёс большой вклад в развитие важного аспекта токсикологической науки – организации медицинского обеспечения химической безопасности населения России. С 2007 года А.Н. Петров заведует лабораторией психофармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».

А.Н. Петров является одним из ведущих специалистов нашей страны в области токсикологии и фармакологии. Он внёс большой личный вклад в развитие научных исследований по изучению механизмов токсического действия химических соединений на различных структурно-функциональных уровнях с целью предупреждения вредного действия ксенобиотиков на организм животных и человека и создания эффективных средств фармакотерапии отравлений. При непосредственном участии и под руководством А.Н.Петрова было разработано новое направление в токсикологии, посвящённое изучению роли систем эндогенных биорегуляторов в формировании защитных реакций живых организмов на повреждающее действие химического фактора. Под руководством и при непосредственном участии А.Н. Петрова были проведены масштабные исследования по выяснению влияния приоритетных загрязнителей окружающей среды на здоровье человека. Это позволило разработать новые формы оказания медицинской помощи населению, подверженному неблагоприятному воздействию экотоксикантов.

А.Н. Петров является автором и соавтором свыше ста пятидесяти опубликованных научно-исследовательских работ, в том числе 8 монографий, 7 патентов на изобретения РФ в области токсикологии, 7 учебно-методических пособий. Под его научным руководством и при научном консультировании защищено 5 кандидатских и 3 докторские диссертации.

Большое внимание А.Н. Петров уделяет общественно-научной деятельности. С 1993 по 2010 год он являлся председателем Межведомственного научного совета по токсикологии, в состав которого входили ведущие учёные токсикологи страны по важнейшим направлениям токсикологии. Межведомственный научный совет провёл большую работу по определению приоритетных проблем развития прикладных и фундаментальных научных исследований, направленных на разработку систем, средств и методов профилактики, диагностики и лечения химически обусловленных заболеваний в интересах обеспечения химической безопасности населения России. С 2001 по 2004 год А.Н. Петров был главным внештатным специалистом-токсикологом Минздрава России. В настоящее время А.Н. Петров является членом проблемной комиссии №4 «Токсикология, гигиена, профпатология, индикация, дегазация при работе с высокотоксичными химическими веществами» Научно-технического совета ФМБА России и заместителем председателя Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.030.01 при Институте токсикологии.

За выдающиеся заслуги в научно-исследовательской деятельности, в воспитании и подготовке высококвалифицированных научных кадров А.Н. Петров награжден орденом «Знак Почёта», медалью «Ветеран труда», знаком «Житель блокадного Ленинграда», медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга», юбилейными медалями в честь победы в Великой Отечественной Войне 1941 – 1945 гг.

В 2001 году А.Н. Петрову присвоено почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации. Александр Николаевич Петров пользуется непререкаемым авторитетом и заслуженным уважением коллектива Института, является для них примером служения науке.

Сердечно поздравляем Александра Николаевича с Юбилеем! Желаем крепкого здоровья, счастья и творческого долголетия.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Всероссийская общественная организация токсикологов, Редакционная коллегия журнала «Токсикологический вестник».

«СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ»

РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСИКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ»

(4 – 6 июня 2015 г., г. Санкт-Петербург)

4-6 июня 2015 г. в Санкт-Петербурге на базе Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ) им. А.М. Никифорова МЧС России состоялась Российская научная конференция с международным участием «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии». Учредителями конференции являлись Отделение биологических наук Российской академии наук, Федеральное медико-биологическое агентство РФ, Всероссийская общественная организация токсикологов, Российское радиобиологическое общество. Организаторами конференции были ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, НИИ токсикологии ФМБА России, ООО «Специальная и медицинская техника», Научный совет РАН по радиобиологии, Санкт-Петербургское отделение Всероссийской общественной организации токсикологов.

Конференция стала продолжением традиции проведения научных мероприятий подобного ро-

да. Ранее в Санкт-Петербурге, в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, прошли четыре подобные конференции (2001, 2004, 2008, 2011), в которых в единой программе были представлены актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии.

В работе прошедшей в 2015 году конференции приняли участие 232 ученых из России, Армении, Беларуси, Казахстана, Монголии, Узбекистана, Украины, Эквадора. Были представлены ведущие научно-исследовательские и лечебно-профилактические центры РАН, Минздрава РФ, ФМБА России, Роспотребнадзора, Минобороны России, МЧС России, НАН Беларуси и Украины, университеты России, Беларуси и Казахстана, научные и лечебно-диагностические учреждения Узбекистана и Армении. В работе конференции принимали участие 1 академик и 2 члена-корреспондента РАН, 2 лауреата Государственной премии СССР, 4 заслуженных деятеля науки РФ, 4 заслуженных врача РФ, 1 заслуженный работник высшей школы РФ, 59 докторов наук, 86 кандидатов наук. К началу конференции был опубликован Сборник тезисов докладов (СПб: Фолиант, 2015, 264 с.).

На пленарных заседаниях с докладами выступили ведущие специалисты нашей страны в области токсикологии и радиобиологии.

Первое пленарное заседание открыл доклад С.С. Алексанина (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург), в котором он рассказал о возможностях ВЦЭРМ в оказании медицинской помощи пораженным при радиационных авариях и катастрофах. Основными направлениями деятельности ВЦЭРМ являются лечебно-диагностическая работа, научно-исследовательская и образовательная деятельность, международное сотрудничество. За время существования ВЦЭРМ в его клиниках прошли экспертное обследование, лечение и реабилитацию свыше 20 тыс. лиц, пострадавших от радиационных и других аварий. На его базе создан Северо-Западный региональный центр Национального радиационно-эпидемиологического регистра, на учете в котором состоит 16373 человек.

Х.Х. Хамидулина (Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора, Москва) в докладе «Первоочередные задачи в области химической безопасности и их реализация в Российской Федерации» представила сведения о работе по группировке химических веществ, близких по структуре и физико-химическим свойствам, с целью оценки их опасности, классификации и маркировки в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ. В настоящее время в РФ разработано и утверждено около 50 нормативно-методических документов, регламентирующих порядок проведения токсиколого-гигиенических и медико-биологических исследований, отбор проб, идентификацию и количественный анализ, а также порядок проведения контроля и надзора за нанопродукцией, разработано и утверждено руководство «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека». Существует ряд отечественных информационных систем по клинической токсикологии, техногенным химическим авариям, по оценке опасности отходов для окружающей среды, строительных материалов, загрязнения атмосферного воздуха, воды, морского дна, а также информационно-прогнозирующие системы токсичности вещества на основе анализа связей «структура-активность», однако многие из них направлены на решение конкретных научных задач и используются узким кругом специалистов. Чрезвычайно актуальной для РФ является проблема создания национальной программы по систематическому изучению обращающейся на рынке химической продукции, выведению из оборота химических веществ и смесей высокой степени риска и замещению их безопасными аналогами.

Доклад Ю. И. Мусийчука (МП Токсико-гигиенический информационный центр «ТОКСИ», Санкт-Петербург) был посвящен проблемам химических аварий и информационным технологиям обеспечения химической безопасности. Докладчик акцентировал внимание на том, что на фоне явного торможения развития отечественной химической промышленности в начале XXI века отмечается стремительный рост числа синтезируемых и извлекаемых из природного сырья новых химических соединений, что резко увеличивает вероятность возникновения химических аварий и катастроф. По данным Chemical Abstracts Service (CAS) Американского химического общества темпы мирового синтеза новых химических веществ достигли уровня 1 млн. в месяц и продолжают расти. К 1 января 2015 года было синтезировано и зарегистрировано около 91 млн. химических веществ, а изучено всего менее 0,4% из них. Из 405 455 веществ, внесенных в токсикологическую базу данных Национальной медицинской библиотеки США, только 34,1% имеют хоть какие-либо токсикометрические данные. Отчетливо сформировалась проблема неизбежного отставания своевременной оценки опасности химических соединений и рост внедрения мало изученных веществ в промышленность, сельское хозяйство и другие сферы человеческой деятельности. Безотлагательного решения токсикологической науки требуют следующие проблемы: обеспечение доступа заинтересованных специалистов к информации о хими-

ческих соединениях; разработка новых подходов к ускоренной оценке токсичности и опасности химических соединений; создание алгоритмов гармонизации отечественного и зарубежного опыта с целью своевременного принятия решений о наиболее рациональных путях внедрения химических веществ.

В.Р. Рембовский (НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Санкт-Петербург) выступил с докладом «Значение показателей детоксикации в оценке риска воздействия фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ)». В настоящее время доказано, что на токсичность ФОВ влияет полиморфизм генов, вызывающих дефекты метаболизирующих эстераз. Из более 200 единичных нуклеотидных полиморфизмов гена PON-1 распространенными являются изоформы L55M и Q192R, существенно влияющие на каталитическую активность фермента. Аллель M ассоциирован с ингибированием метаболизма ФОВ. Снижение активности изоформы A192 вызывает нервно-токсический эффект, Gln 192 Arg – развитие ишемической болезни сердца. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний отмечен у носителей QQ-полиморфизма. Влияние ФОВ на иммунитет характеризуется снижением концентрации в крови цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-6), свидетельствующим об угнетении функции Th1- и Th2-лимфоцитов. Делеция гена ИФН нарушает клеточный ответ, а элиминация гена ИЛ-4 блокирует гуморальный ответ. Исследования свидетельствуют о возможности использования вышеуказанных критериев и необходимости поиска новых биомаркеров для выявления риска здоровью персонала объектов по уничтожению химического оружия и граждан, проживающих в зонах этих объектов.

В докладе А.В. Шафиркина (ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва) были представлены новые подходы к радиационному нормированию и определению суммарного радиационного риска для космонавтов в течение их жизни в условиях длительного действия космической радиации и химического загрязнения воздуха при орбитальных и межпланетных полетах. Расчеты на основе модели радиационной скорости смертности млекопитающих показали, что при среднетканевой эквивалентной дозе за весь период профессиональной деятельности космонавтов, равной 1 Зв, суммарный дополнительный радиационный риск смертности в течение жизни от всех причин, канцерогенеза и неопухолевой отдаленной патологии, связанной с сосудистыми нарушениями, повышенным риском заболеваемости центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, нарушениями в системах кровообращения и дыхания, не превысит 10%. Риск сокращения средней предстоящей продолжительности жизни для космонавтов от 30 до 50 лет оценен равным 2,7 и 3,4 года соответственно, риск канцерогенеза не превысит 4,6 и 2,4 %. Был проведен анализ дополнительного действия на космонавтов ряда других стрессовых факторов: химического загрязнения воздуха на станции, невесомости, психо-эмоционального стресса; было показано, что коэффициент модификации радиационного ответа в этих случаях может быть равным 2.

Методы ретроспективной биодозиметрии для использования при радиационных авариях рассмотрел в обзорном докладе А.И. Газиев (Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино). Ретроспективная биодозиметрия является важным инструментом для выявления пострадавших, оценки дозовых нагрузок и рисков, определения путей реабилитации. Такие методы, как анализ числа дицентриков хромосом или парамагнитных центров в зубной эмали являются надежными и чувствительными, но не могут быть использованы для массового скрининга населения. В настоящее время традиционные методы оценки лучевой реакции: гематологические (истощение лимфоцитов, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов) и цитогенетические (анализ дицентриков хромосом, микроядер с блоком цитокинеза, преждевременной конденсации хромосом, FISH метод) автоматизированы. В клиническую практику внедряются тест-системы для оценки повреждений ДНК (анализ гамма-фокусов, комета-тестов, метилирования ДНК), анализы на чипах экспрессии генов, индукции микроРНК и другие методы на основе радиационной эпигенетики. Важное место занимают анализ ДНК, нуклеотидов, белков, липидов в слюне, в плазме (сыворотке) крови, в моче. В докладе были приведены характеристики, преимущества и недостатки различных методов ретроспективной биодозиметрии в практическом использовании.

В.Ю. Соловьев (ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва) представил доклад «Ближайшие медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (1949-1991 гг.) и Российской Федерации (1992-2014 гг.)». По материалам регистра ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на территории СССР за период с 1949 по 2014 г. (в том числе после 1991 г. – в РФ) произошло 349 радиационных инцидентов, сопровождавшихся облучением людей. Среди пострадавших в этих ситуациях 748 человек имели клинически значимые лучевые поражения. Диагноз острая лучевая болезнь (ОЛБ), включая болезни, отягощенные местными лучевыми поражениями (МЛП), установлен в у 352 человек, из

них у 100 пострадавших был диагноз ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени, у 396 – имелись только МЛП. В общей сложности в результате аварийного радиационного воздействия в первые 3-4 месяца после облучения погибло 70 человек. Докладчик отметил, что Регистр радиационных аварий и База данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ представляют собой уникальный информационный ресурс (составляющий более половины мирового опыта) для изучения клиники радиационной патологии человека и применяемых методов лечения, который может использоваться для поддержки принятия решения врачами-специалистами при диагностике и лечении острых лучевых поражений.

Доклад Е. А. Пряхина (Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск) был посвящен влиянию радиационного воздействия на ихтиофауну реки Теча, загрязненной радионуклидами в результате многолетней деятельности ПО «Маяк» и радиационных аварий. У изучаемых рыб определяли массу и размеры тела, возраст, пол, цвет плавников, подвижность сперматозоидов во время нереста, оценивали морфометрические параметры, проводили гематологические, цитогенетические, цитологические и биохимические исследования, оценивали окраску плавников у рыб, на основе индивидуальных значений содержания радионуклидов в теле рыб рассчитывали мощность дозы. Были выявлены многочисленные изменения изучаемых параметров. Так, при анализе данных за 2012–2013 гг., у плотвы было обнаружено достоверное трёхкратное повышение частоты эритроцитов с микроядрами по сравнению с животными из водотока сравнения. Снижение количества клеток в периферической крови у рыб весной во время нереста в верховьях р. Теча было достоверным у всех исследуемых видов рыб и наиболее выраженным у щуки. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило определить, что мощность дозы является фактором, в основном определяющим снижение количества клеток у рыб. При проведении биохимических исследований крови была выявлена связь концентрации глюкозы и ионов калия с суммарной мощностью дозы

Второе пленарное заседание открыл И.К. Романович (Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева), который в докладе «Обеспечение радиационной безопасности и дозы облучения населения Российской Федерации на современном этапе» охарактеризовал существующую систему требований к обеспечению радиационной безопасности, включающую ряд законов и норм. Среднее значение суммарной дозы облучения жителей Российской Федерации от всех источников излучения в 2013 году составила 3,86 мЗв/год. При этом 88,24% суммарной дозы облучения обусловлены природными источниками излучения, 11,58% медицинскими рентгенрадиологическими диагностическими исследованиями, на долю остальных приходится 0,18%. Наибольший (более 58%) вклад в дозу природного облучения жителей РФ вносит внутреннее облучение населения за счет ингаляции изотопов радона. Докладчик сформулировал ряд важных задач по повышению уровня радиационной безопасности населения РФ, в том числе совершенствование аварийного реагирования органов исполнительной власти; гармонизация отечественного нормативно-методического обеспечения радиационной безопасности с требованиями ВТО, Таможенного союза и ЕврАзЭС; совершенствование аппаратурно-методического обеспечения радиационной безопасности; подготовка и повышение квалификации специалистов.

Важной роли информационного обеспечения при ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций химического происхождения был посвящен доклад Ю.Н. Остапенко (Научно-практический токсикологический центр ФМБА России, Москва). Докладчик подчеркнул, что многие химические вещества, используемые в промышленности, сельском хозяйстве, других отраслях, обладают токсическими свойствами и могут представлять опасность при нарушении правил их использования. Вследствие этого важно обеспечить взаимодействие всех организаций, участвующих в действиях по предотвращению и ликвидации последствий химических аварий как на местном, так и на общегосударственном и международном уровне. Для этой цели необходимо иметь специализированные токсикологические базы данных об аварийно опасных химических веществах, банк химических инцидентов, включающий, в том числе, сведения о редких и сложных для диагностики случаях отравлений. Такие базы данных должны содержать помимо клинико-токсикологической характеристики токсикантов, специальные подразделы, адаптированные к условиям ЧС химической природы, в частности: возможность идентификации химического вещества по каталогам CAS, реактогенность, взрыво- и пожароопасность, продукты горения и др.; токсико-гигиеническую классификацию – класс опасности, предельно допустимые концентрации в объектах окружающей среды, экологические последствия и пр. Помимо этого должны быть указаны действия, включающие сортировку пострадавших, диагностику, лечение на этапах медицинской эвакуации, средства защиты, деконтаминацию пострадавших, а также рекомендации по дальнейшему наблюдению за ними после выписки из стационара. Сбор и запись информации о событии должны проводить-

ся по единой унифицированной схеме с учетом особенностей и специфики токсиканта, что позволит адекватно оценить ситуацию, провести последующий анализ проведенных мероприятий. Для этого необходимо гармонизировать понятия и термины, что позволит обмениваться информацией не только внутри страны, но и с соседними государствами Евросоюза, разрабатывающего «Систему срочного оповещения о химической опасности» (RAS-CHEM), в рамках которой гармонизированы 1200 независимых от языка симптомов для описания 118 токсикантов.

С.Х. Сарманаев (Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва) выступил с докладом «Острая химическая травма: оценка готовности к экстренной ликвидации медицинских последствий поражения токсичными веществами». Было подчеркнуто, что особенностью любой травмы является её непредсказуемость для пораженного, а химическая травма может быть связана еще и с опасностью поражения значительного числа людей. Особые трудности возникают при организации медицинской помощи на догоспитальном этапе, вследствие внезапности развития ситуации, формирования информационного вакуума, массовости и тяжести поражений, срочности выполнения необходимых мероприятий, недостаточной обеспеченности лекарственными средствами. Медико-санитарные последствия химической травмы на конкретном объекте можно прогнозировать, что способствует четкой организации их ликвидации. На химически опасных объектах необходимо: обеспечить функционирование «мониторинга окружающей среды» в сопоставлении с имеющимися стандартами диагностики вероятных для данного производства видов острой химической травмы; сформировать электронную базу данных по состоянию здоровья работников; при авариях развернуть круглосуточный оперативный медико-токсикологический консультативный call-центр на базе автоматизированной системы «мониторинга здоровья»; разработать объективные алгоритмы поддержки принятия медицинских решений для этапов медицинской эвакуации при угрозе нештатной ситуации с вероятным получением острой химической травмы.

Большой интерес вызывал доклад Н.Ф. Лежениной (Российская медицинская академия последипломного образования, Москва) «Новые образовательные модули дополнительного профессионального обучения по специальности 31.08.03 – токсикология». В настоящее время произошли изменения нормативно-правовой базы, регулирующий образовательный процесс дополнительного профессионального образования. В связи с расширением объема теоретических знаний, внедрением в практику достижений медико-биологических наук возникла необходимость в постоянном образовании, что нашло отражение в концепции непрерывного медицинского образования. Этим требованиям в полной мере отвечает форма обучения с использованием дистанционных образовательных технологий. На кафедре клинической токсикологии РМАПО разработан дистанционный цикл обучения по токсикологии. На базе утвержденных учебных программ создан электронный курс, соответствующий обычному учебному курсу и включающий весь необходимый для самостоятельного обучения материал в совокупности с тестовыми заданиями контроля полученных знаний. Принятые ранее подходы к обучению в виде изложения общих положений специальности заменены модульной системой, направленной на формирование конкретных компетенций специалиста.

Доклад А. С. Симбирцева (Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург) был посвящен вопросам цитокиновой регуляции репарации при радиационных и токсических поражениях. Докладчик подчеркнул, что цитокины являются наиболее эффективными модификаторами радиационных и химических повреждений тканей на местном уровне. К сожалению, низкий уровень синтеза эндогенных цитокинов недостаточен для реализации их защитных эффектов в полной мере. В связи с этим использование генно-инженерных препаратов цитокинов, которые могут быть введены в организм в нужное время и в оптимальных дозировках, представляется терапией выбора в вопросе защиты человека от радиации и ряда токсичных химических веществ. Согласно многочисленным результатам экспериментальных исследований среди цитокинов наибольший интерес для токсикологии и радиобиологии представляет интерлейкин-1 бета. Рекомбинантный аналог интерлейкина-1 бета под названием «Беталейкин» зарегистрирован в РФ в качестве гемостимулирующего, иммуностимулирующего и радиозащитного средства. На экспериментальных моделях и в клинических исследованиях у онкологических больных, перенесших высокодозную лучевую и химиотерапию, выявлена мобилизация стволовых кроветворных клеток в кровь уже после однократного введения Беталейкина, что является косвенным подтверждением способности препарата оказать лечебное действие при облучении и действии токсикантов.

В.Д. Гладких (Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, Химки Московская обл.) в своем докладе охарактеризовал состояние и перспективы производства противолучевых средств и антидотов в Российской Федерации. В настоящее время НПЦ «Фармзащита»

является головной организацией по разработке и производству средств специального назначения. Она выпускает ряд противолучевых препаратов (амбен, препарат Б-190, калия йодид, дезоксинат, латран, пентацин, ферроцин), средств перевязочных гидрогелевых для лечения радиационных ожогов (лиоксазин-СП, лиоксазин–Гель, лиоксазин D-гель), индивидуальных противорадиационных аптечек для фармакологической защиты персонала предприятий ядерно-энергетического комплекса; производит субстанции и антидоты против ФОВ. Данные мониторинга доступности антидотов и оснащенности ими медицинских организаций свидетельствуют о низком уровне обеспеченности антидотами. Докладчик рассмотрел нормативно-правовые аспекты, регламентирующие отдельные вопросы создания резерва средств антидотной и противолучевой терапии и отметил недостатки этой системы. Обсуждены перспективные направления разработки средств специфической профилактики и терапии радиационно-химических поражений. Приведены приоритетные задачи научных исследований по совершенствованию системы антидотной и противолучевой терапии в РФ.

Завершал научную программу конференции доклад А.Н. Гребенюка (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург) «Современные антидоты и радиозащитные препараты в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях и радиационных поражениях». В докладе были рассмотрены проблемы медикаментозного обеспечения в системе медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях химической и радиационной природы, существующие и перспективные лекарственные средства для оказания неотложной помощи при острых отравлениях и радиационных поражениях. Показано, что особое место в системе оказания медицинской помощи отравленным занимают антидоты: активированный уголь с алюминия оксидом, амилнитрит, натрия тиосульфат, глюкоза, ацизол, атропина сульфат, пеликсим, карбоксим, галантамин, налоксон, унитиол, ферроцин, пентацин, пиридоксина гидрохлорид, ацетилцистеин, лидокаин-спрей, этиловый спирт. Особая роль при оказании неотложной помощи при радиационных поражениях принадлежит радиозащитным препаратам, среди которых дезоксинат (деринат), ферроцин, калия йодид, пентацин, метоклопрамид, ондансетрон (латран). Кроме того для профилактики поражений могут использоваться Б-190 и цистамин, для ранней патогенетической терапии – беталейкин, для повышения радиорезистентности – гепарин и рибоксин. Учитывая высокую опасность химических и радиационных поражений, важным направлением современной токсикологии и радиобиологии остается разработка, испытание и внедрение в практику новых высокоэффективных антидотов и радиозащитных средств.

Наряду с пленарными заседаниями в рамках конференции работали 6 секций по следующим направлениям:

1. Характеристика химических веществ и ионизирующих излучений как источников опасности для человека и биоты. Современные подходы к их нормированию и количественной оценке.
2. Молекулярные и клеточные механизмы действия токсичных химических веществ и радиации.
3. Клиника, диагностика, профилактика и лечение химических и радиационных поражений.
4. Проблемы разработки, испытаний и внедрения антидотов и противолучевых средств.
5. Организация лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и защитных мероприятий при отравлениях и лучевых поражениях; оценка и управление рисками.
6. Экологические последствия химических и радиационных аварий (катастроф).

В ходе секционных заседаний было заслушано 97 устных докладов, еще 23 доклада были представлены в качестве стендовых. Участники заседаний обсуждали новые результаты экспериментальных исследований, клинических наблюдений, теоретических разработок, анализировали современное состояние в каждом из представленных направлений.

Кроме того, был проведен круглый стол, посвященный вопросам подготовки кадров для токсикологии и радиобиологии, в том числе путем использования дистанционного обучения специалистов. В работе круглого стола приняли участие 12 специалистов, читающих лекции и проводящих практические занятия по токсикологии и радиобиологии в образовательных организациях высшего и дополнительного профессионального образования.

Приятно отметить, что в работе конференции принимали активное участие 32 молодых ученых, представляющих различные научно-исследовательские и образовательные учреждения. Благодаря ООО «Специальная и медицинская техника» (Санкт-Петербург) был организован и проведен конкурс устных и стендовых докладов молодых ученых.

Победителями конкурса молодых ученых за лучшие устные доклады, прозвучавшие на секционных заседаниях, стали: А.А. Кобачевская (Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, Москва), О.В. Белов (Объединенный институт ядерных исследований, Дубна Московской обл.), А.А. Ховпачев (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург), В.М. Макарчук (Ме-

дицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск Калужской обл.), Н.А. Сотникова (Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск Калужской обл.). Победителем конкурса молодых ученых за лучший стендовый доклад стала Е.А. Чеснакова (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск Калужской обл.). В ходе торжественного закрытия конференции всем победителям были вручены дипломы лауреатов и премии.

Заслушав и обсудив материалы, представленные на конференции, ее участники приняли Решение, в котором отметили, что обеспечение радиационной и химической безопасности личности, общества и государства является приоритетной государственной задачей. Однако, принимаемые в настоящее время меры далеко не достаточны для того, чтобы защитить территории субъектов РФ от возрастающей потенциальной опасности в случае ситуаций, которые могут привести к попаданию токсичных и радиоактивных материалов в среду обитания. Это связано с увеличением количества радиационно- и химически опасных объектов, наличием накопителей токсичных и радиоактивных производственных отходов предприятий по переработке (утилизации) опасных химических и радиоактивных материалов, функционированием предприятий атомной энергетики и химической промышленности, возрастанием вероятности экологических катастроф, сохранением на планете арсеналов ядерного и химического оружия, активизацией террористической активности, в том числе химического, радиологического и ядерного терроризма.

Вместе с тем положение специалистов и организаций, осуществляющих научно-исследовательскую, лечебно-диагностическую и педагогическую деятельность в области токсикологии и радиобиологии, остается неудовлетворительным. Финансирование научных и прикладных исследований находится на крайне низком уровне, материальная база научных учреждений устарела, в результате чего качество научных разработок часто не соответствует мировым стандартам, а количество квалифицированных токсикологов и радиобиологов неуклонно снижается. Во многих субъектах РФ отсутствуют центры лечения острых отравлений, а порой и специалисты, имеющие подготовку по токсикологии. Кроме того, со вступлением в действие Федеральных государственных образовательных стандартов третьего поколения (2011) вопросы токсикологии, радиобиологии и радиационной экологии оставлены только в программах биологических и физических вузов (факультетов), а подготовка врачей по этим направлениям практически прекращена. Существующее законодательство не позволяет активно проводить доклинические и клинические испытания новых антидотов и противолучевых препаратов, препятствует формированию резервов и аптечек достаточного и необходимого состава.

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости принятия экстренных мер по совершенствованию государственной политики в области организации научных исследований и подготовки кадров для целей медико-биологического обеспечения химической и радиационной безопасности населения, предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в результате воздействия химических и радиационных факторов, лечения острых химических отравлений.

В связи с этим, участники конференции считают необходимым:

Выступить с ходатайством перед Правительством РФ, Министерством образования и науки РФ, Министерством здравоохранения РФ, Министерством обороны РФ, МЧС России, руководством Российской академии наук и Федерального агентства научных организаций о сохранении существующих научно-исследовательских, лечебно-профилактических и образовательных учреждений, деятельность которых направлена на решение проблем токсикологии и радиобиологии, их финансовой, кадровой и материальной поддержке.

Продолжить научные исследования в области токсикологии, радиобиологии и смежных областях, направленные на совершенствование системы, средств и методов медико-биологической защиты населения от экстремальных воздействий факторов радиационной и химической природы. Считать приоритетными следующие направления:

- изучение молекулярных механизмов и патогенеза различных форм токсических и радиационных поражений с целью совершенствования средств и методов диагностики, профилактики и лечения патологических состояний, возникающих при экстремальных воздействиях на организм химических веществ и ионизирующих излучений. Особое внимание необходимо уделить изучению как в условиях клиники, так и в эксперименте состояний, угрожающих жизни пораженных, аллобиоза (иммуносупрессия, аллергизация, астения и т.д.), процессов, обусловленных лучевым и химическим повреждением генетического аппарата клеток (канцерогенез, нарушение репродуктивных функций, терато-, мутагенез и т.д.);
- разработка новых средств и методов раннего выявления пораженных с доклиническими формами патологии, позволяющих количественно

характеризовать интенсивность воздействия химических веществ и ионизирующих излучений в широком диапазоне доз, провоцирующего весь спектр форм лучевого и токсического процессов, а также минимизировать влияние факторов неопределенности получаемых характеристик, снижающих объективность результатов оценки ожидаемых последствий воздействия;

- развитие методологии и доступной для широкого пользования информационной базы эпидемиологических исследований по выявлению пагубных последствий действия химических веществ и ионизирующих излучений на население. Совершенствование системы длительного мониторинга здоровья лиц, перенесших токсические и лучевые воздействия;

- детальное изучение механизмов действия низкоинтенсивных факторов химической и радиационной природы, вопросов экотоксикологии и радиационной экологии;

- установление механизмов развития и патогенеза поражений, формирующихся при комбинированном действии факторов различной природы с учётом индивидуальной радио- и химической резистентности и разработка соответствующих предсказательных маркеров;

- выявление, изучение механизмов действия, проведение доклинических и клинических испытаний потенциальных антидотов и противолучевых препаратов;

- совершенствование законодательной базы в области химической и радиационной безопасности; создание единого глоссария в области токсикологической безопасности;

- научное обоснование современных экологических нормативов поступления токсикантов и радионуклидов в биоты разного типа экосистем;

- создание аналогичного всеобъемлющему регистру потенциально опасных химических и биологических веществ реестра радионуклидов и реестра (классификации) воздействий разных типов радиации – ионизирующих излучений, заряженных тяжелых ионов, неионизирующих излучений.

3. Обратиться в Министерство здравоохранения РФ с ходатайством:

- о скорейшем правовом урегулировании процесса формирования резерва (неснижаемого запаса) средств антидотной терапии и радиозащитных препаратов в медицинских организациях субъектов РФ, предназначенных для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической и радиационной природы;

- о введении специальности «Токсикология» в список базовых специальностей Номенклатуры специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации.

4. Обратиться в Министерство образования и науки РФ с ходатайством о введении учебных дисциплин «Токсикология», «Радиобиологии и радиационная медицина» в Федеральные государственные образовательные стандарты высшего и среднего профессионального образования по специальностям группы «Здравоохранение» в качестве обязательных учебных дисциплин.

В заключение хочется отметить, что параллельное рассмотрение научных проблем, возникающих при действии на человека и биоту таких двух, казалось бы, различных факторов, как химические вещества и ионизирующая радиация, проникающих во все сферы жизни и деятельности, представляет несомненный интерес. По опыту пяти прошедших конференций можно сказать, что в целях и методах фундаментальных исследований, в медико-биологических и клинических проблемах, в юридической и правовой сферах, в вопросах подготовки специалистов в этих областях обнаруживается много параллелизма и общности. Поэтому участие в таких конференциях дает специалистам дополнительный опыт и обогащает новыми идеями.

Электронная версия научной программы, сборника тезисов докладов, решения конференции, копии презентаций ряда пленарных докладов будут представлены на сайте Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ www.rpohv.ru, научного совета РАН по радиобиологии www.radbio.ru, а также на официальных сайтах учреждений – организаторов этой конференции.

Сопредседатель Оргкомитета конференции
д.м.н., профессор А.Н. Гребенюк
Ответственный секретарь Оргкомитета конференции
к.х.н. В.И. Найдич

Russian Scientific Conference with International Participation «Medical and Biological Problems in Toxicology and Radiobiology», St. Petersburg, 4-6 June 2015