

**Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и
экологии человека» Федерального медико-биологического агентства
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)**

**«МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**

*Сборник материалов
Всероссийской научно-практической конференции,
посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России
17 февраля 2017 года, г. Санкт-Петербург*

**Под общей редакцией
доктора медицинских наук, профессора В.Р. Рембовского**

Санкт-Петербург

2017

УДК 613.6; 615.9; 616.6

ББК 51.20; 51.4я; 52.84

Организаторы конференции:



Федеральное медико-биологическое агентство



Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

Медико-биологические аспекты химической безопасности / Под общ. ред. В.Р. Рембовского // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во, 2016. – 382 с.

Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности Российской Федерации», посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, включает материалы сотрудников организаций ФМБА России и других научных учреждений, занятых медико-гигиеническим сопровождением обеспечения работ с разнообразными химическими веществами, в том числе с особо опасными токсикантами.

В сборнике отражены вопросы токсикологии, гигиены труда и окружающей среды, оценки здоровья человека при воздействии химического и других факторов, а также новые методические подходы к оценке проявлений токсических эффектов, разработке химико-аналитических исследований, методов диагностики и фармакотерапии при поражениях различного генеза.

Материалы конференции представляют интерес для сотрудников научно-исследовательских институтов, профилактических, лечебных учреждений, специалистов по охране труда и других областей профилактической медицины.

Глубокоуважаемый Владимир Романович!

Глубокоуважаемые коллеги!

С особым чувством поздравляю коллектив Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» с 55 -летием со дня образования!

Ваш институт – одна из уникальных – ведущих научных организаций ФМБА России, выполняющая на профессиональном уровне важные государственные задания. Несомненные успехи в решении прикладных медико-биологических проблем, модернизация исследовательской базы, выполнение научно-исследовательских работ на высоком профессиональном уровне выделяют Ваш институт в современной структуре научного комплекса России.

В дни славной даты приношу особые поздравления и слова искренней благодарности и признательности ветеранам института.

Сердечно поздравляя коллектив Института с 55-летием, желаю всем сотрудникам крепкого здоровья, успехов в работе, направленной на сохранение здоровья нации, творческого подъема, новых научных достижений, личного счастья!

С искренним уважением,
Руководитель Федерального
медико-биологического
агентства

 В.В. Уйба

СОДЕРЖАНИЕ

Рембовский В.Р.

55-ЛЕТИЕ ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА РОССИИ – НА СТРАЖЕ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВА	13
--	----

ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ, МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Арсеньева Е.А., Кириленко П.С., Попов В.Б.

Комплекс ооцит-клетки <i>cumulus oophorus</i> и его роль в нормальном и индуцированном химическим взаимодействием фолликулогенезе	43
---	----

Вахвияйнен М.С., Строкина Е.И., Свентицкая А.М., Никифоров А.С., Иванов И.М.

Актуальные экспериментальные модели хронических заболеваний у лиц группы риска при работе с химическими факторами на производстве	46
---	----

Викторов А.А., Гладких В.Д.

Методологический подход к оценке риска здоровью населения при воздействии негативных факторов окружающей среды на основе кинетической теории старения живых систем	48
--	----

Габибов И.М.

Роль психического (стрессов, эмоций, тревог, страха) фактора в процессе формирования и функционирования головного мозга и организма в целом	50
---	----

Гладких В.Д., Дружков А.В., Баландин Н.В.

Современное состояние проблемы разработки антидотов высокотоксичных химических веществ в Российской Федерации	53
---	----

Гладких В.Д., Дружков А.В., Баландин Н.В., Ковтун В.Ю.

Состояние и перспективы развития антидотной терапии отравлений цианидами	55
--	----

Гладких В.Д., Дружков А.В., Баландин Н.В.

Экспериментально-теоретические направления совершенствования средств профилактики и терапии поражений веществами раздражающего действия	57
---	----

Гребенюк А.Н., Миляев А.В., Мирошниченко Ю.В.

Современные возможности оказания неотложной медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях химической природы	59
--	----

Журкович И.К., Ковров Н.Г., Луговкина Н.В., Мильман Б.Л.

Влияние природных кинетических факторов на химическую стабильность микроцистинов в природных водоемах	61
---	----

Камишлин С.А., Полехина О.В., Пушкин А.С., Образцов Н.В., Другова Е.Д.

Методология обработки гематометрических данных лабораторных животных, регистрируемых аппаратно-программным комплексом «МЕКОС Ц-2»	62
---	----

Кармишин А.М.

К вопросу о безопасной дозе токсичных химических веществ	64
--	----

Кармишин А.М.

О замечательном свойстве одной токсико(фармако) кинетической характеристики	66
---	----

Кармишин А.М.

Успехи теоретической токсикологии и фармакологии	68
--	----

Кармишин А.М., Семочкина Е.А., Черных А.О.

Квалиметрическое описание химической безопасности	70
---	----

Кессених Е.Д., Савельева Е.И., Густылева Л.К.

Исследование метаболических профилей летучих органических соединений, выделяемых токсинопродуцирующими микроскопическими грибами	72
--	----

<i>Кириленко П.С., Попов В.Б.</i>	
Современные экспериментальные подходы изучения фолликулогенеза <i>in vitro</i>	74
<i>Козьяков В.П., Могиленкова Л.А.</i>	
Химические канцерогены как фактор мультифакториальных заболеваний	78
<i>Колесников Л.Е., Колесников Е.К., Колесникова Ю.Р.</i>	
Использование информационных технологий в медико-биологических исследованиях	82
<i>Кондратьев А.Д., Королева Т.В.</i>	
Жидкие ракетные топлива: контроль и оценка экологической опасности	86
<i>Краева А.С., Антонова Е.Н., Бердинских И.С., Бабкин А.В., Кравцов И.С.</i>	
Разработка набора олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченого зонда для идентификации генетического материала вируса омской геморрагической лихорадки методом ОТ-ПЦР в реальном времени	88
<i>Куцало А.Л., Цимбал М.В., Штейнберг Н.В.</i>	
Цифровая бинокулярная пупиллометрия как метод скрининг-диагностики употребления наркотиков среди работающих на потенциально опасных объектах	89
<i>Ледовская Т.И., Литвинова И.А.</i>	
Алгоритм обследования, динамическая оценка заболеваемости и экспертиза профпригодности персонала химически опасных объектов, курируемых ФМБА России	91
<i>Лезов Д.В., Малыхин П.А.</i>	
Проблема токсического действия продуктов термической деструкции горючих и взрывчатых веществ	94
<i>Макаров А.В., Чубарь О.В., Лагода И.В.</i>	
Обоснование предпосылок и путей создания перспективных бифункциональных рецептур для частичной и полной специальной обработки	96
<i>Малов А.М., Сибиряков В.К.</i> Стандартные материалы в токсикологических исследованиях	98
<i>Мызников И.Л., Довгуша В.В., Устименко Л.И., Бурцев Н.Н., Милошевский А.В.</i>	
Методика анализа коморбидности в исследованиях и профилактике патологических расстройств у лиц, работающих во вредных и опасных условиях труда	100
<i>Мызников И.Л., Токарев А.Ю., Белогорцев Д.О., Протасов С.В., Егоров Н.А.</i>	
Математико-статистический стандарт оценки функциональной физической нагрузки	105
<i>Остапенко Ю.Н., Рожков П.Г., Казачков В.И., Зайковский В.В., Маткевич В.А.</i>	
Значение информационного обеспечения при ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций химического происхождения в системе химической безопасности Российской Федерации	108
<i>Петрова А.В.</i>	
Применение микрофлюидных и мезофлюидных устройств для анализа биологически активных соединений	110
<i>Протасов С.В., Мызников И.Л., Токарев А.Ю., Вьюшина А.В., Лункин А.Н., Аскерко Н.В., Шерверова А.А., Бурцев Н.Н.</i>	
Индекс активации и его практическое применение	112
<i>Пункевич Б.С., Загребин Е.М., Памфилов С.О.</i>	
Система метрологического сопровождения измерений при обеспечении химической безопасности Российской Федерации	113
<i>Пушкарева Т.И., Дубровский Я.А., Чуприна О.И., Бабаков В.Н.</i>	
Моделирование метаболизма ксенобиотиков с помощью электрохимического окисления	115
<i>Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А.</i>	
Современные тенденции оценки влияния химического фактора на здоровье персонала химически опасных объектов в рамках последних достижений здравоохранения	117

<i>Рембовский В.Р., Радилев А.С., Могиленкова Л.А., Дулов С.А., Киселев Д.Б., Комбарова М.Ю., Савельева Е.И., Филиппов В.Л., Янно Л.В.</i>	
Проблемы и перспективы медико-санитарного обеспечения безопасности при работах на химически опасных объектах	121
<i>Румянцева Л.А., Истомин А.В., Ветрова О.В., Михайлов И.Г.</i>	
Гигиенические аспекты лечебно-профилактического питания персонала при уничтожении химического оружия	124
<i>Сайтгалина М.А., Попов В.Б.</i>	
Роль арилгидрокарбонового рецептора (АНР) в женской репродуктивной функции	125
<i>Ткачук Н.А., Жекалов А.Н., Уховский Д.М., Аржавкина Л.Г., Крючкова А.С., Болехан А.В., Богданова Е.Г., Першинн В.Н., Цепкова Г.А., Гаврилюк Б.Л., Власов В.И.</i>	
Проблема преждевременного старения и ее профилактика	129
<i>Трегуб А.А., Хотько Н.И., Дмитриев А.П.</i>	
Гигиеническое нормирование – основа управления качеством окружающей среды	130
<i>Трегуб А.А., Хотько Н.И., Медведева Н.В.</i>	
Проблемы экологозависимой патологии в районах размещения опасных промышленных объектов	132
<i>Трегуб А.П., Хотько Н.И.</i>	
К медико-экологическому обеспечению безопасности работ по выводу из эксплуатации, ликвидации или профилированию объектов хранения и уничтожения химического оружия	134
<i>Фельд В.Э., Федонюк В.П., Манько Л.В., Шефер Т.В., Тяптин А.А.</i>	
Совершенствование идентификации антихолинэстеразных ядов	136
<i>Филиппов В.Л., Рембовский В.Р., Филиппова Ю.В., Криницын Н.В., Киселев Д.Б., Могиленкова Л.А.</i>	
Мониторинг состояния здоровья работающих в экстремальных условиях и населения, проживающего вблизи химически опасных объектов	138
<i>Филиппова Ю.В., Филиппов В.Л.</i>	
К проблеме формирования системы сохранения психического здоровья работающих на предприятиях с экстремальными условиями труда	142
<i>Хотько Н.И., Трегуб А.А.</i>	
К выбору атрибутов медико-экологической ситуации	146
<i>Хотько Н.И., Трегуб А.А.</i>	
К количественной оценке опасности территорий и потенциальных рисков для здоровья населения	148
<i>Шабашева Л.В., Попов В.Б., Протасова Г.А., Голубенцева Ю.В.</i>	
Коррекция токсического поражения вторичного (печеночного) гемопоэза эмбрионов лабораторных животных	150
<i>Эрдниева Н.П., Михайлюк И.П., Седунов С.Г., Демидов О.М.</i>	
Методические основы оценки опасности продуктов деструкции шумопоглощающих материалов	154
<i>Янно Л.В., Пименова М.Н.</i>	
Систематизация сведений об отдаленных последствиях воздействия на организм человека химических веществ	156

ФАКТОРЫ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ САНИТАРНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

<i>Алексеев А.Н., Журба О.М.</i>	
Применение математического планирования эксперимента при выборе оптимальных условий парофазного газохроматографического определения формальдегида в моче	161

<i>Густылева Л.К., Бунина О.В., Копейкин В.А., Савельева Е.И., Радилов А.С.</i> Физико-химические исследования модифицирующих добавок в строительные растворы	162
<i>Ионов К.А., Демидов О.М., Егоров И.В., Букреева Л.П., Филатов Е.В.</i> Подходы к получению высокочистых органических соединений методом препаративной жидкостной хроматографии	164
<i>Корягина Н.Л., Шачнева М.Д., Уколов А.И., Савельева Е.И., Хлебникова Н.С., Радилов А.С.</i> Определение аддуктов глобина с сернистым ипритом методом газовой хроматографии тандемной масс-спектрометрии	166
<i>Орлова О.И., Каракашев Г.В., Савельева Е.И.</i> Определение аддуктов сернистого иприта с ДНК в моче крыс методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии	169
<i>Филатов Е.В., Демидов О.М., Егоров И.В., Ионов К.А.</i> Оценка возможности определения остаточной влажности органических соединений гибридным методом термогравиметрического анализа ТГА-ИК	171

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

<i>Андреева Е.Ю., Микшта А.Ю., Горбунов Д.В., Эрдниева Л.П., Степанов Я.А.</i> Экспериментальная оценка острой токсичности органических растворителей для одноклеточных тест-объектов	174
<i>Антушевич А.Е., Харитонова Т.В., Аржавкина Л.Г., Козяков В.П., Жаковко Е.Б.</i> Экспериментальное обоснование необходимости цитогенетических исследований при профотборе лиц для работ по уничтожению иприта	176
<i>Войцехович К.О., Мелехова А.С., Бельская А.В., Михайлова М.В., Лисицкий Д.С., Бондаренко А.А., Поликарпов Н.С., Александрова Д.А.</i> Оценка судорожного синдрома с применением шкалы Racine	177
<i>Голубенцева Ю.В., Попов В.Б.</i> Иммуноцитохимический анализ двунитевых разрывов ДНК идентификацией локуса ГН2АХ в сперматогенных клетках семенников мыши	179
<i>Дулов С.А., Земляной А.В., Шкаева И.Е., Солнцева С.А., Николаев А.И., Кондрашов В.А., Меньшиков Н.М., Протасова Г.А.</i> Экспертная оценка токсичности пожаротушающих средств на основе перфторэтилизопропилкетона	182
<i>Зайцева М.С., Иванов Д.Г., Александровская Н.В.</i> Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины ее вариабельности	185
<i>Кондрашов В.А.</i> Основные направления исследований кожного пути поступления вредных веществ в организм и профилактика перкутанных отравлений	187
<i>Кондрашов В.А., Шкаева И.Е., Радилов А.С., Меньшиков Н.М.</i> Токсикологические исследования и гигиеническое нормирование озонобезопасных хладонов	199
<i>Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г., Юдин М.А.</i> Исследование функции внешнего дыхания крыс в острый и подострый период тяжелого поражения фосгеном	202
<i>Крючкова А.С., Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Аржавкина Л.Г., Протасов О.В.</i> Сравнительная оценка влияния радиационного и химического факторов на высшую нервную деятельность животных	204
<i>Протасова Г.А., Попов В.Б.</i> Патоморфологические исследования после подострого ингаляционного воздействия	

хладоном RL316	205
<i>Протасова Г.А., Шабашева Л.В., Попов В.Б.</i>	
Экспресс-оценка эмбрио-, цито- и генотоксической активности нитрата гидроксиламмония в экспериментах <i>in vitro</i>	208
<i>Радилов А.С., Никулина О.С., Шкаева И.Е.</i>	
Экспериментальное обоснование ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) хладона RL316 в воздухе рабочей зоны	211
<i>Радилов А.С., Солнцева С.А., Шкаева И.Е.</i>	
Предельные углеводороды C ₁ - C ₁₀ . Гигиеническое регламентирование в атмосферном воздухе.	213
<i>Роговская Н.Ю., Бабаков В.Н.</i>	
Маркеры апоптоза – молекулярные мишени токсического действия сернистого иприта	216
<i>Роговская Н.Ю., Курдюков И.Д., Каминская А.Н., Бельтюков П.П., Бабаков В.Н.</i>	
Цитокиновый/хемокиновый секретом клеток нейробластомы человека SH-SY5Y в модели нейровоспаления при действии липополисахарида	217
<i>Сайтгалина М.А., Попов В.Б.</i>	
Синтез монооксигеназы CYP1A1 в семенниках мышей при токсическом воздействии	220
<i>Степанов Я.А., Микита А.Ю., Эрдниева Л.П., Мокшанов И.В., Андреева Е.Ю.</i>	
Оценка острой токсичности этилового спирта на фоне влияния черепно-мозговой травмы	224
<i>Шабашева Л.В., Протасова Г.А., Панферова Ю.А., Попов В.Б.</i>	
Изучение эмбрио-, цито- и генотоксических свойств наночастиц SiO ₂ в экспериментах <i>in vitro</i>	226
<i>Шабашева Л.В., Протасова Г.А., Попов В.Б.</i>	
Функциональное состояние сперматозоидов в эпидидимисах самцов крыс после хронического воздействия нитрата гидроксиламмония	229
<i>Шкаева И.Е.</i>	
Методы оценки опасности химических веществ, загрязняющих объекты окружающей среды	232
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ	
<i>Абзианидзе В.В., Мартинович Н.Н., Криворотов Д.В., Кузнецов В.А.</i>	
Рентгеноструктурный анализ гамма-бутиробетайна гидрохлорида	236
<i>Алешина О.И., Юдин М.А., Венгерович Н.Г.</i>	
Особенности реактивности сердечно-сосудистой системы при передозировке центральными α ₂ -адреномиметиками	237
<i>Батоцыренова Е.Г., Жилиева Е.Х., Кострова Т.А., Степанов С.В.</i>	
Экспериментальная фармакологическая коррекция концентрации катехоламинов в моче крыс при джетлаге	240
<i>Бобков Д.В., Петунов С.Г., Лаптев Д.С., Криворотов Д.В., Дулов С.А., Радилов А.С.</i>	
Влияние диметпрамида сукцината на сократительную активность гладких мышц тощей кишки	242
<i>Варламова О.В., Бабкин А.В., Бердинских И.С., Кравцов И.С., Никифоров А.С.</i>	
Индивидуальные генетические различия формирования судорожной активности при отравлении клофлубицином	244
<i>Вахвияйнен М.С., Строкينا Е.И., Свентицкая А.М., Никифоров А.С., Иванов И.М.</i>	
Исследование эффектов N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамида на модели ДМНА-индуцированного цирроза в опытах на крысах	246
<i>Войтенков В.Б., Карташев А.В.</i>	
Радиопротекторные свойства дельта-сон индуцирующего пептида	248

<i>Ефимова К.П., Абзианидзе В.В., Кузнецов В.А., Берестецкий А.О.</i> Химическая модификация феосфериды А – природного гербицида	248
<i>Колесников А.М., Венгерович Н.Г., Алешина О.И., Макачев А.С.</i> Оценка эффективности реактивации ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы человека, ингибированной мелатионом, в опытах <i>in vitro</i>	250
<i>Мартинович Н.Н., Абзианидзе В.В., Криворотов Д.В., Кузнецов В.А., Рамш С.М.</i> Циклические производные изотиомочевины как конкурентные антагонисты L-аргинина	251
<i>Меньшикова С.В., Попилов М.А., Половцев С.В., Мануйлова В.И.</i> Перспектива применения энтеросорбента Полисорб МП в качестве средства защиты от факторов химического поражения	252
<i>Поддубная М.И., Криворотов Д.В., Кузнецов В.А.</i> Создание биологически активных добавок к пище для профилактики профпатологических заболеваний	255
<i>Попова Е.В., Неелов И.М., Кузнецов В.А., Петунов С.Г., Радилов А.С.</i> Молекулярно-динамическое моделирование комплекса дендримера и терапевтического регуляторного пептида	256
<i>Попова Е.В., Петунов С.Г., Кузнецов В.А.</i> Оптимизация процесса формирования полимерных нанокapsул	258
<i>Попова Е.В., Бельтюков П.П., Кузнецов В.А., Петунов С.Г., Радилов А.С.</i> Особенности ферментативного высвобождения из биосовместимых микрокапсул со встроенным в оболочку ингибитором пептидазы	259
<i>Строкина Е.И., Вахвийнен М.С., Свентицкая А.М., Никифоров А.С., Иванов И.М.</i> Сравнительное исследование препаратов, обладающих свойствами дыхательных аналептиков, в опытах на крысах	261
<i>Толкач П.Г., Башарин В.А., Малыхин П.А.</i> Экспериментальная оценка эффективности применения кварцетина для коррекции нарушений непространственной памяти у лабораторных животных при тяжелой интоксикации оксидом углерода	262
<i>Устинова Т.М., Юдин М.А., Степанов А.В.</i> Исследование биодоступности плазмидной ДНК зеленого флуоресцентного белка в составе комплекса с полиэтиленгликолем <i>in vivo</i>	265
<i>Халютин Д.А., Игнатенко Т.Т., Кузнецова А.К., Чайкина М.А.</i> Оценка эффективности моликсана при острой интоксикации метанолом по критерию выживаемости	267
<i>Халютин Д.А., Чайкина М.А., Кузнецова А.К., Игнатенко Т.Т.</i> Влияние совместного применения диклофенака и моликсана на выживаемость крыс при острой интоксикации этанолом	268

МЕДИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ И ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

<i>Бурова О.И., Комбарова М.Ю.</i> Исследование биосред на наличие мышьяка у персонала объекта «Марадыковский» и населения, проживающего в зоне защитных мероприятий объекта	270
<i>Вяткин Д.А., Михайлюк И.П.</i> Оценка статуса здоровья работников ФГУП «НИИ Прикладной акустики», занятых на работах в особых условиях труда	272
<i>Гюльмамедов Э.Ю., Комбарова М.Ю., Смирнов В.В.</i> Оценка риска здоровью населения, проживающего в зоне защитных мероприятий	

объектов по уничтожению химического оружия	274
<i>Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Крючкова А.С., Аржавкина Л.Г., Харченко Т.В., Власов В.И.,</i>	
Оценка качества жизни и психофизиологического статуса женского и мужского персонала промышленных предприятий с повышенной химической опасностью	277
<i>Истомин А.В., Сааркоппель Л.М., Рахманов Р.С., Могиленкова Л.А.</i>	
К вопросу детоксикационного питания работающих женщин	278
<i>Комбарова М.Ю., Нечаева Е.Н.</i>	
Анализ причинно-следственной связи состояния здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий, с деятельностью объектов по уничтожению химического оружия	280
<i>Ланге Е.К., Танюхина О.Н., Колесников Л.Е., Бурова О.И., Лобякина С.В., Софронова О.В.</i>	
Региональные особенности элементного статуса детского населения Северо-Западного Федерального округа (г. Приозерск, Ленинградская область)	282
<i>Мызников И.Л., Довгуша В.В., Протасов С.В.</i>	
Оценка коллективного здоровья при обследовании работников вредных (опасных) производств	286
<i>Нечаева Е.Н., Комбарова М.Ю.</i>	
Значение показателей качества жизни при оценке состояния здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий потенциально опасных химических объектов	289
<i>Нечаева Е.Н., Комбарова М.Ю.</i>	
Медико-экологическая оценка состояния здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия	291
<i>Олейникова Е.В., Комбарова М.Ю., Тидген В.П., Танюхина О.Н.</i>	
Эпидемиологическая диагностика экологически обусловленной патологии на территории, прилегающей к химически опасному объекту (г.п. Кузьмоловский)	295
<i>Степанов В.В., Сулин А.Б., Копин С.В., Писанко В.Л.</i>	
Санитарно-гигиеническая оценка состояния производственной среды и условий труда персонала основных цехов химически и радиационно опасного предприятия АО «Сибирский химический комбинат»	298
<i>Танюхина О.Н., Комбарова М.Ю., Тидген В.П., Цибульская Е.А.</i>	
Гигиеническая оценка качества воды поверхностных водоемов, расположенных на территории ЗЗМ объекта УХО г. Щучье	300
<i>Танюхина О.Н., Колесников Л.Е., Козяков В.П.</i>	
Диагностика нарушений состояния здоровья лиц, контактирующих с ФОВ, на российских объектах по хранению и уничтожению химического оружия с помощью анализатора активности холинэстераз крови «Гранат-4»	303
<i>Ткачук Н.А., Жекалов А.Н., Уховский Д.М., Гаврилюк Б.Л., Болехан А.В., Богданова Е.Г., Перишин В.Н., Цепкова Г.А., Харченко Т.В., Аржавкина Л.Г., Крючкова А.С.</i>	
Влияние особо опасных условий труда на биологический возраст работников	307
<i>Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В., Рембовский В.Р., Киселев Д.Б.</i>	
Роль мониторинга психического здоровья работающих с опасными токсичными химическими веществами в ранней диагностике и профилактике профинтоксикаций	308
<i>Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В., Сиваченко И.Б., Середкин Ю.А.</i>	
Медико-демографическая ситуация в г. Байконур, прилегающем к району аварии ракеты-носителя «Протон-М» в 2013 г.	310
<i>Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В., Сиваченко И.Б., Гладырь Н.В., Середкин Ю.А., Касьяненко Е.С., Зябко Е.В., Емельянюк Т.В.</i>	

Результаты исследования качества жизни населения г. Байконур, прилегающего к району аварии ракеты-носителя «Протон-М2 в 2013 г. 314

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩИХ И НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМ ОБЪЕКТАМ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Ветряков О.В., Фатеев И.В., Юдин М.А., Быкова А.Ф., Голубцов А.М.

Влияние гипербарической оксигенации, как патогенетически обоснованного средства, на сроки лечения больных с тяжелыми отравлениями веществами нейродепримирующего действия 317

Ефимова Е.Л., Прохоренко О.А., Татаринова О.М., Кабакова Н.А., Янно Л.В.

Особенности иммунологической реактивности персонала объектов по хранению и уничтожению химического оружия 318

Земляной А.В., Дулов С.А., Бельтюков П.П., Варлашова М.Б., Вивуланец Е.В., Оникиенко С.Б., Баранов Г.А., Хухарев В.В.

Повышение адаптационных резервов организма при стресс-ксенобиотерапии продуктом лазерной активации дрожжей 322

Рембовский В.Р., Радилев А.С., Могиленкова Л.А., Савельева Е.И.

Биомаркеры персонифицированной оценки воздействия опасных химических веществ на персонал химически опасных производств 325

Филимонов В.Б., Бакина В.Н., Янно Л.В.

Исследование липидного профиля и тиреоидного статуса у работников объектов хранения и уничтожения химического оружия 328

Харченко Т.В., Аржавкина Л.Г., Синячкин Д.А., Язенок А.В., Ткачук Н.А., Жекалов А.Н., Протасов О.В., Крючкова А.С.

Цитогенетические изменения у персонала, занятого в уничтожении аварийных боеприпасов на объектах хранения и уничтожения химического оружия 331

Шкреттиенко С.В., Янно Л.В.

Скрининг-оценка состояния сердечно-сосудистой системы у персонала объекта уничтожения химического оружия «Леонидовка» 333

Янно Л.В., Конева Т.А., Павлова А.А., Федорченко А.Н.

Оценка состояния здоровья работников объектов по хранению и уничтожению химического оружия «Марадыковский», «Леонидовка», «Щучье», «Почеп», и проведение экспертизы по установлению связи выявленных заболеваний с функционированием этих объектов 336

Яровая С.Н., Янно Л.В., Конева В.Ю.

Сравнительный анализ результатов периодических медицинских осмотров у работников объектов хранения и уничтожения химического оружия за период 2011 - 2015 гг. 339

МЕДИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Аистова А.С.

Влияние альфа-тренинга на успешность выступлений спортсменов лучников 342

Афонькина Е.А., Иванов Д.Г., Александровская Н.В.

Валидизация тестовой нагрузки в методике «Бег на третбане» по уровню глюкозы и лактата в крови крыс 343

Ветряков О.В., Фатеев И.В., Федотов И.А., Голубцов А.М., Шубина А.А.

Барокамерные тренировки как перспективное направление в системе подготовки спортсменов к соревнованиям <i>Егоров Н.А.</i>	346
Динамика физической работоспособности в процессе тренировочных мероприятий по совершенствованию спортивного мастерства и тренировках на выносливость <i>Киселев А.Д., Новосельский Д.В.</i>	348
Исследование функционального состояния центральной нервной системы спортсменов-биатлонистов при проведении альфа-тренинга <i>Крылова М.В., Кочура М.С.</i>	350
Уровень рН лактата при субмаксимальных нагрузках у спортсменов высокой и низкой квалификации <i>Новосельский Д.В., Киселев А.Д.</i>	352
Биоакустическая стимуляция дыхательной системы <i>Петров Н.Ю., Трапезникова Е.Г.</i>	354
Оценка энергообеспечения тренировочной и соревновательной деятельности фехтовальщиц на шпагах по данным пульсометрии <i>Трапезникова Е.Г.</i>	356
Перспектива использования стабилometрии в спорте <i>Чиков А.Е., Чикова С.Н.</i>	358
Некоторые методические особенности использования различных вариантов тестирования со ступенчато-возрастающей нагрузкой <i>Чиков А.Е., Чикова С.Н.</i>	360
Обзор методов определения уровня порога анаэробного обмена при выполнении ступенчато-возрастающего тестирования <i>Эгель Т.И., Криницин Н.В., Протасов С.В., Шкреттиенко С.В.</i>	362
Взаимосвязь диаметра аорты с показателями физической работоспособности в циклических видах спорта	364
Ветераны института, работающие 15 и более лет	368
Ветераны института, проработавшие 15 и более лет	373

55-ЛЕТИЕ ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА РОССИИ – НА СТРАЖЕ ХИМИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВА

В.Р. Рембовский

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

История деятельности Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России) тесно связана с ракетно-космической отраслью и оборонной промышленностью страны. В середине XX века началось внедрение новых химических технологий при ракетно-космической деятельности (РКД), поэтому возникла необходимость использования высокоэнергетических ракетных топлив для увеличения дальности полетов ракетносителей. Это потребовало синтеза новых компонентов ракетных топлив (КРТ), большинство из которых обладают высокой токсичностью и опасностью для человека и окружающей среды.

С целью решения сложных вопросов медико-гигиенического сопровождения работ по разработке, производству и испытанию КРТ была поставлена задача создания сети научно-исследовательских организаций, способной в упреждающем режиме, до внедрения в производство, разрабатывать комплекс санитарно-гигиенических и медико-профилактических мероприятий по обеспечению химической безопасности на предприятиях РКД. Первой научной организацией в этом плане явилось Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России).

Первые токсикологические исследования новых КРТ начались в конце 1961 г., когда на базе Государственного научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний Минздрава РСФСР (ЛенГосНИИ ГТП) при участии выдающегося советского токсиколога Н.В. Лазарева была сформирована специальная токсикологическая лаборатория. Согласно Постановлению Совета Министров СССР №939-398 от 14.10. 1961 г. в январе 1962 г. лаборатория была реорганизована в филиал №3 Института биофизики МЗ СССР (ФИБ-3), в 1984 г. – в НИИ гигиены и профпатологии МЗ СССР, который в 2005 г. переименован в ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. Институт (ФИБ-3) был ведущей научной организацией в системе

ФМБА России (ранее ЗГУ СССР, ГУМБЭП, ФУМБЭП МЗ РФ) в области развития токсикологии КРТ.

Первым руководителем – заведующим ФИБ-3 (1962-1965 гг.) был назначен канд. мед. наук К.Г. Цирк, который организовал 5 научных групп (токсикологическая, химико-аналитическая, физиологическая, биохимическая и патоморфологическая), провел подбор штатов, обеспечение подразделений необходимым оборудованием для проведения токсикологических исследований. В течение 2,5 мес. (с 13 октября 1965 г.) обязанности заведующего ФИБ-3 выполнял канд. мед. наук А.С. Орлов.

Формирование института как многопрофильной организации связано с выдающимся советским ученым, докт. мед. наук, профессором С.Д. Заугольниковым, который возглавил ФИБ-3 в январе 1966 г. Наряду с расширением токсикологических исследований и организацией токсикологического отдела были созданы отдел гигиены и клинический отдел. В 1969 г. ФИБ-3 стал головным учреждением по проблеме медико-биологического сопровождения ракетно-космической деятельности. Была создана мощная научно-техническая база, оснащенная современным оборудованием, для комплексного решения проблем по сопровождению работ с токсичными и опасными химикатами в целях обеспечения охраны производственной и окружающей среды, здоровья персонала и населения, проживающего вблизи производственных химических предприятий. Параллельно с токсикологическими исследованиями, включая обоснование гигиенических нормативов, проводилась разработка химико-аналитических методов определения КРТ в объектах производственной и окружающей среды на уровне и ниже гигиенических нормативов (ПДК и др.). Разрабатывались и внедрялись новые методические подходы к клинико-гигиенической и эпидемиологической оценке влияния химического фактора на состояние здоровья персонала, населения и среду их обитания при РКД.

Заслугой руководства ФИБ-3 было преодоление несоответствия между сравнительно ограниченными возможностями медико-гигиенических организаций и необходимостью изучения токсических свойств большого числа химических веществ, предъявляемых токсикологам для экспертизы к опытному их применению и широкому внедрению. Из предлагаемых энергетически емких веществ необходимо было отобрать наиболее эффективные и наименее опасные и токсичные соединения с целью дальнейшей оценки их влияния на человека и окружающую среду при использовании в космической технике. Учитывая высокую потенциальную опасность химических

соединений, внедряемых в ракетно-космическую отрасль, острым явился вопрос изучения токсических свойств новых КРТ, оценки их потенциальной опасности.

Для ускоренного внедрения новых химических соединений в промышленность была введена система этапной токсиколого-гигиенической оценки – со стадии лабораторного синтеза до промышленного производства химических веществ, что ускорило поиск и внедрение менее токсичных высокоэнергетических ракетных топлив и продуктов их синтеза при РКД. Под руководством докт. мед. наук А.О. Лойта была успешно применена методология предварительной токсикологической оценки вновь синтезированных химических веществ. По этой методологии дана предварительная оценка более 700 новым химическим соединениям.

Специалистами ФИБ-3 (С.Д. Заугольников, А.О. Лойт и А.М. Иваницкий; 1967 г.) была предложена токсиколого-гигиеническая классификация степени опасности вредных химических веществ при ингаляционном и энтеральном путях поступления, основные принципы которой использованы для разработки действующей в настоящее время классификации опасности химических веществ. Были разработаны методические рекомендации и указания по гигиеническому регламентированию КРТ в объектах производственной и окружающей среды; а также проведена разработка средств экспериментальной терапии интоксикаций.

Санитарно-гигиеническую оценку условий труда и окружающей среды при функционировании производств КРТ и других объектов РКД выполняли сотрудники отделов гигиены и специальной гигиены под руководством докт. мед. наук М.М. Кочанова и докт. мед. наук, профессора С.В. Нагорного. Большое значение придавалось установлению доклинических признаков действия разнообразных производственных факторов, анализу и обобщению результатов физиолого-гигиенических и клинико-эпидемиологических исследований с целью выявления причинно-следственной связи между действующими неблагоприятными факторами и изменением состояния здоровья персонала предприятий и населения, проживающего на территориях этих объектов.

Проведение углубленных медицинских исследований состояния здоровья персонала и населения, выполняемое сотрудниками клинического отдела под руководством докт. мед. наук Ю.И. Мусийчука, было направлено на выявление лиц с ранними отклонениями здоровья при действии химического фактора и с подозрением на развитие профзаболевания. Были разработаны критерии, методы диагностики и лечения профзаболеваний и медико-социальной экспертизы. Созданная система

преимущества токсиколого-гигиенических, гигиенических, эпидемиологических и клинических исследований новых веществ из классов углеводов, гидразинов, окислителей ракетных топлив, отравляющих вещества и других химических токсикантов позволила разработать меры медико-санитарной безопасности, снизить число случаев острых интоксикаций, обосновать алгоритм установления диагноза хронических отравлений новыми токсикантами.

Реорганизация ФИБ-3 в НИИ ГП (1984 г.) прошла под руководством заслуженного деятеля науки СССР, лауреата Государственной премии докт. мед. наук, профессора И.И. Барышникова И.И. (руководил ФИБ-3 и НИИ ГП в течение 1980-1991 гг.). При его непосредственном участии развились новые научные направления в области токсикологии, профпатологии, медицины труда и окружающей среды. Институт стал научно-методическим центром для решения не только проблемы медико-санитарного сопровождения работ при РКД, но и на других химически опасных объектах, начал участвовать во Всесоюзных и Российских научно-прикладных программах по обеспечению химической безопасности.

В 80-е–90-е годы XX века, наряду с традиционными для института направлениями, получила развитие экотоксикология – разработка методологии токсикологической оценки супертоксикантов и средств терапии отравлений. Были разработаны методы математического моделирования, обоснования ориентировочных уровней ПДК в различных средах, гигиенического регламентирования химических веществ в аварийных ситуациях, осуществлен поиск альтернативных методов определения токсичности и опасности ксенобиотиков *in vitro*.

Для сопровождения этих работ была создана лаборатория физико-химических методов анализа, в которой проводился анализ большей части веществ, включенных в перечень приоритетных загрязнителей, принятый ЕРА. Разрабатывались нестандартные методические подходы к выявлению токсичных соединений в сложных матрицах для оценки вероятной опасности образца, характер которой, как правило, неизвестен (сточные воды, продукты сгорания, иловые осадки очистных сооружений и др.).

Из работавших в этот период времени (60-е–начало 90 гг. XX века) весомый вклад в развитие института внесли: Антонова В.И., Кондрашов В.А., Беляев В.А., Мусийчук Ю.И., Бобков Ю.Г., Лебедев Г.П., Лойт А.О., Нагорный С.В., Кочанов М.М., Шульга Н.Д., Петров А.Т., Черненький И.К., Сухов Ю.З., Янно Л.В., Кузнецов А.В., Подлесная А.И., Салямон Г.С., Коваленко А.И., Антонов Ю.П., Вишневский Е.П., Трофимова Л.В., Сунцов Г.Д., Гурьянова Л.Г., Шугаев В.А., Цибульская Е.А.,

Беспамятнова А.В., Тидген В.П., Мирошникова О.И., Силантьев В.Ф., Дмитриев В.А., Ветух В.А., Рыкова С.В., Раскопанская Л.А., Салмина З.А., Тидген В.П., Туржова Е. Б., Гурьянова Л.Г., Хаславская С.Л., Меньшиков Н.М., Глашкина Л.М., Шкаева И.Е., Куцало Л.М., Бродская А.В., Попов В.Б., Кузнецова Т.А., Крашеницына Л.А., Петрова Н.А., Наумова Г.П., Шульман В.Ш., Сердюкова Г.К., Семеновская Н.А., Клевцов В.И., Талалаева Е.И., Дубовская Л.В., Бакина В.Н., Тааринова О.М., Кудрявцева Л.И., Ставчанский И.И., Жибура И.В., Рожков Р.С., Анпилогов М.П., Бакшеева В.А., Трейстер Т.Е., Устинова Т.Н., Злобина С.И., Алексеева Л.Л., Иванова Р.С., Уткин В.А., Зенов С.И., Филиппова В.И., Криницын Н.В., Могиленкова Л.А., Протасова Г.А., Радиллов А.С., Крылов А.И., Танюхина О.Н., Цимбал М.В., Ермолаева Е.Е., Палагина С.Н., Хлебникова Н.С., Пириева Т.Г., Нечаева Е.Н., Киселев Д.Б., Цимбал Ф.А., Гончаров Н.В., Николаев А.И. и др. Ряд сотрудников, поступивших еще в ФИБ-3 (НИИ ГП), успешно продолжают свою научную деятельность в институте и в настоящее время.

В период распада Советского Союза и формирования Российской Федерации институт возглавляли лауреаты Государственной премии СССР докт. мед. наук, профессор Ю.И. Мусийчук (1991-1996 гг.) и докт. мед. наук В.К. Пелищук (1996-2002 гг.).

На базе института в 90-е годы были созданы центры: региональный центр по диоксину, научно-методический и учебно-консультативный центр автоматизированных систем диспансеризации, Центр профпатологии по проблемам влияния на человека компонентов ракетных топлив, особо опасных химических факторов, воздействия шума и вибрации и отдаленных последствий их воздействия. При институте были сформированы бригады экстренной медицинской помощи на случай экологических катастроф и массовых отравлений в различных регионах страны.

Несмотря на отток квалифицированных молодых кадров из-за резкого снижения финансирования, в этот период были продолжены исследования по токсикологической оценке и гигиеническому регламентированию новых КРТ и других химических веществ, по разработке новых химико-аналитических методов, работы по оценке воздействия химического фактора на здоровье персонала, выявлению профзаболеваний у работающих на химически опасных предприятиях, а также оценке влияния химического фактора на окружающую среду и здоровье населения, проживающего вблизи этих объектов. Увеличилось число работ в интересах Ленинградской области и других регионов России. Была проведена токсиколого-

аналитическая оценка последствий воздействия на население токсичных химических веществ в районах расположения предприятий с особо опасными химическими производствами, а также в районах возникновения массовых заболеваний населения, обусловленных первоначально неочевидными факторами химической этиологии (Алтайский край, Ленинградская область, Липецкая обл., Силламяэ и др.). В течение своей деятельности, наряду с формированием основ медико-биологического сопровождения РКД, институт (ФИБ-3) принял участие в медико-санитарном обеспечении безопасности при производстве отравляющих веществ – ОВ (1972-1987 гг.), а затем их уничтожении.

Во исполнение Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (от 8 августа 1994 года), ФЦП «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» (утв. пост. Правительства РФ от 21 марта 1996 г. №305) в 1994 г. институт был включён в перечень научно-исследовательских учреждений, участвующих в медико-биологическом сопровождении объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО).

Приоритетными задачами по выполнению положений Конвенции при ликвидации последствий деятельности ОХУХО явились:

- совершенствование нормативно-правовой базы и осуществление комплекса санитарно-противоэпидемических, лечебно-профилактических мероприятий при завершении УХО, выводу из эксплуатации, ликвидации и конверсии завершивших деятельность ОХУХО;
- разработка и корректировка действующих санитарных норм и правил, санитарно-гигиенических нормативов и стандартов безопасности, регламентирующих работы по ликвидации последствий деятельности ликвидируемых или перепрофилируемых ОХУХО;
- разработка методик измерения ОВ и продуктов их деструкции в производственной и окружающей среде, а также в биосредах;
- разработка комплекса медико-биологических критериев для оценки состояние здоровья персонала ликвидируемых и конверсируемых ОХУХО, а также граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий;
- медицинское обслуживание и психофизиологическое обследование персонала ликвидируемых и перепрофилируемых ОХУХО, а также специалистов, привлекаемых к работе на этих объектах, поликлиническое консультативно-диагностическое обследование граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий;

- обеспечение охраны здоровья и безопасности членов международных инспекционных групп Организации по запрещению химического оружия, работающих на территории Российской Федерации, в том числе осуществление их медицинского обслуживания на инспектируемых объектах ОХУХО, в соответствии с процедурами, согласованными с ОЗХО;
- обеспечение единой системы медицинского мониторинга персонала, занятого на работах по ликвидации и конверсии указанных объектов, и граждан, проживающих и работающих в ЗЗМ, для оценки последствий деятельности указанных объектов, с использованием современных методов оценки риска для здоровья человека при воздействии химического фактора;
- совершенствование медицинской информационно-аналитической системы (единого регистра граждан, занятых на работах с химическим оружием), в том числе учета персонала бывших объектов по производству и разработке фосфорорганических отравляющих веществ и отравляющих веществ кожно-нарывного действия, объектов по хранению химического оружия и объектов по уничтожению химического оружия, а также персонала, занятого на работах по уничтожению и конверсии ОХУХО и работах по ликвидации последствий деятельности всех указанных объектов;
- разработка современных медицинских схем и средств профилактики, а также методов диагностики и лечения поражений токсичными химикатами, подлежащими уничтожению;
- разработка антидотов, лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище с целью повышения устойчивости организма граждан, занятых на работах с химическим оружием, к токсическому воздействию отравляющих веществ и при общесоматических заболеваниях;
- организационно-методическая и консультативная помощь поликлиническим консультативно-диагностическим центрам по обследованию населения, проживающего в зонах защитных мероприятий;
- разработка эффективных средств индивидуальной защиты и поддержание в состоянии готовности к применению средств индивидуальной защиты (СИЗ) персоналом, специалистами, привлекаемыми к работам по ликвидации последствий деятельности ОХУХО, а также граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий;

- научное сопровождение государственного санитарно-эпидемиологического надзора за соблюдением требований санитарного законодательства Российской Федерации при проектировании и выполнении другой деятельности на ОХУХО;
- создание единой государственной системы мер по охране окружающей среды и обеспечению экологической безопасности при проведении работ по ликвидации и конверсии ОХУХО;
- разработка и согласование нормативов выбросов и сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду, нормативов образования и лимитов размещения отходов при работах по ликвидации последствий деятельности указанных объектов;
- нормативно-методическое обеспечение оценки экологических рисков, рисков чрезвычайных ситуаций и страхования ответственности организаций, эксплуатирующих конверсируемые ОХУХО, за причинение вреда жизни, здоровью или имуществу третьих лиц и окружающей среде в результате аварий при осуществлении их деятельности;
- создание системы информационного обеспечения федеральных органов государственной власти, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления данными о фактическом состоянии окружающей среды в районах расположения указанных объектов и о прогнозируемых ее изменениях.

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России принял участие в решении большинства перечисленных задач. В рамках федеральной целевой программы по уничтожению химического оружия коллективом института выполнено более 200 тем НИР. Принято участие в разработке научно-методических основ и стандартов безопасности среды обитания и сохранения здоровья персонала ОХУХО и населения, проживающего в зонах защитных мероприятий данных объектов.

Подготовлено более 60 нормативно-методических документов, в том числе разработаны проекты приказов, санитарные правила СП 2.2.1.2513–09, 2 руководства, 30 методических указаний и рекомендаций, 7 медико-санитарных паспортов ОХУХО, более 20 методик определения отравляющих веществ и их метаболитов в биосредах в объектах производственной и окружающей среды. Научно обосновано и утверждено 9 гигиенических нормативов. Выполнено более 200 санитарно-эпидемиологических экспертиз по проблеме, в том числе дано более 150 заключений по проектам на строительство, реконструкцию зданий, участков ОХУХО, очистных сооружений, по

обоснованию санитарно-защитных зон, проведению работ по ликвидации деятельности объектов и др.

Систематизированы данные по составу и объемам выбросов при УХО, разработаны унифицированные методические подходы к организации экологического (санитарно-химического) контроля и мониторинга состояния производственной и окружающей среды на ОХУХО и в зонах их влияния. Обоснованы группы специфических загрязняющих веществ, образующихся в процессе уничтожения химического оружия (УХО), порядок их контроля.

Составлен перечень приоритетных отравляющих веществ (ОВ) типа фосфорорганических веществ (ФОВ) и веществ кожно-нарывного действия (КНД) и продуктов деструкции ФОВ и КНД при УХО. Синтезированы биомаркеры-стандарты определяемых веществ и их меченых аналогов (стандарты тирозина, модифицированного остатками зарина, зомана, VX и их дейтерированные аналоги).

Разработаны химико-аналитические методы идентификации и количественного определения ОВ, которые позволили выявлять состав ОВ и продуктов их распада и превращения в объектах окружающей среды, в биосредах человека. Определены аддукты ОВ с белками крови; синтезированы биомаркеры — стандарты определяемых веществ и их меченых аналогов. Разработанные методы применяются в токсикологических центрах ФМБА России.

Разработана методология научного обоснования гигиенических регламентов ОВ и продуктов их деструкции в строительных материалах для воздуха рабочей зоны (в аэрозоле дезинтеграции), для поверхностей технологического оборудования, материала строительных конструкций, отходов, применительно к демонтажу ОУХО. Проведено обоснование ПДК ОВ и продуктов их деструкции в отходах строительных материалов с одновременной или предварительной разработкой химического метода определения вещества в отходах и объектах окружающей среды.

Проведен поиск новых маркерных генов-мишеней действия ФОВ, выявлено статистически значимое снижение экспрессии генов, кодирующих сигнальные молекулы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, в нейрогенном воспалении. К мишеням-кандидатам воздействия ФОВ также отнесён ряд регуляторных, ядерных, структурных белков, роль которых в интоксикации ФОВ требует уточнения.

Получены сведения о токсических свойствах битумированных продуктов деструкции ФОВ и КНД. Показано, что битумно-солевые массы (БСМ), образующиеся при уничтожении ФОВ и ипритно-люизитных смесей, относятся к умеренно опасным

веществам и могут представлять опасность для персонала объектов УХО и окружающей природной среды. В экологическом отношении наиболее значимыми продуктами миграции БСМ могут быть соединения мышьяка и органические серосодержащие соединения, в частности, дитианы. Разработаны методы идентификации БСМ ОВ.

В токсикологических экспериментах установлено развитие необратимых патологических процессов в отдалённый период после прекращения действия VX на организм даже в малых дозах. Для нейтрализации воздействия ФОВ внедрены новые средства антидотной терапии (в том числе комплексный антидот «Пеликсим», реактиватор холинэстеразы «Карбоксим», профилактический антидот «П-10М»), превосходящие мировые аналоги.

Созданы и апробированы средства и методы диагностики влияния ОВ на организм человека. Разработаны и внедрены автоматизированные приборы массового раннего выявления воздействия ОВ (анализаторы активности холинэстераз крови «Гранат-3 и 4», пупиллометрический комплекс, ЛКС-спектрометр); проведён выбор современных методов исследования психофизиологических, биохимических, иммунологических показателей и маркеров генетической предрасположенности к действию ФОВ.

Проведен анализ данных о состоянии здоровья работников бывших производств по наработке ФОВ, имеющих профессиональные заболевания. Обоснованы протоколы оказания медико-санитарной помощи при интоксикациях ОВ.

Для обеспечения безопасности окружающей среды и здоровья населения большое значение имело создание медико-санитарных паспортов (МСП) территорий, ближайших к объектам хранения и уничтожения химического оружия – территорий зоны защитных мероприятий, и их ведение в соответствии с «Методическими рекомендациями по заполнению, ведению и применению медико-санитарного (санитарно-эпидемиологического) паспорта территории зоны защитных мероприятий объектов хранения и уничтожения химического оружия».

При создании МСП ЗЗМ ОХХО и ОУХО учитывалась особая опасность ОВ, отличающихся высокой биологической активностью. Так, пороги токсичности ФОВ (VX, зарин, зоман) отличаются (в сторону превышения) от верхней границы токсичности «общепромышленных» химических веществ в среднем в 1000 раз.

Основу МСП ЗЗМ составляют результаты комплексной экспертизы и санитарно-эпидемиологическое заключение о степени напряженности медико-

экологической ситуации в системе «среда – здоровье», полученные путем оценки гигиенически значимых данных по объекту УХО и территории ЗЗМ (количественные характеристики загрязненности производственных помещений и объектов окружающей среды – атмосферного воздуха, воды питьевой и открытых водоёмов, почвы и др.), а также показателей состояния здоровья изучаемых контингентов – персонала ОХУХО и населения ближайших территорий.

Ведение МСП ЗЗМ дает полное представление о степени безопасности объекта во все периоды существования и эксплуатации объектов УХО, в том числе в, так называемый, «фоновый» период, в период ввода в эксплуатацию («пусковой период»), период выхода ОУХО на проектную мощность, а также в период «конверсии» или ликвидации объекта УХО. Данные МСП ЗЗМ представляют юридическую основу для определения ущерба населению в случае возникновения аварийной ситуации.

На основе разработанной единой системы социально-медицинского мониторинга ОХУХО проведены комплексные эколого-гигиенические и клинко-эпидемиологические исследования. Обоснованы протоколы оказания медико-санитарной помощи при интоксикациях ФОВ. Разработаны и апробированы методы и средства диагностики влияния ОВ на организм человека.

Оценены потенциальный и реальный риски, созданы регистры здоровья наблюдаемых контингентов и состояния среды их обитания (п. Марадыковский Кировской области, п. Щучье Курганской области, п. Леонидовка Пензенской области, г. Почеп Брянской области и др.). Выявлены группы риска.

Анализ результатов исследований эколого-гигиенического состояния окружающей среды регионов расположения объектов по УХО, а также здоровья населения свидетельствует, что величины изученных гигиенических и клинко-эпидемиологических показателей в этих регионах не отличаются от средних уровней по России. Не установлено причинно-следственной связи выявленной заболеваемости населения, проживающего в ЗЗМ, с деятельностью ОХУХО.

В результате проведенных работ были зарегистрированы единичные случаи острых отравлений ФОВ, как следствие грубых нарушений требований техники безопасности. То есть разработанные рекомендации оказались эффективными для защиты здоровья персонала и населения.

С 2016 г. началась новая фаза УХО – вывод объектов из эксплуатации и их реконверсия. В связи с этим институтом проводится комплексный медико-гигиенический мониторинг состояния здоровья персонала и населения, проживающего в

ЗЗМ 5 объектов УХО, а также факторов производственной и окружающей среды в период выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. В 2016 г. исследования выполнены на ОУХО «Леонидовка».

Был проведен санитарно-гигиенический анализ условий труда работающих и состояния окружающей среды в ЗЗМ ОУХО с целью выявления ведущих вредных факторов. Выданы персонафицированные заключения с рекомендациями по результатам обследования персонала ОУХО «Леонидовка». Разработаны санитарно-противоэпидемические мероприятия, направленные на устранение (снижение) воздействия вредных факторов производственной и окружающей среды на здоровье персонала и населения.

Таким образом, коллективом института внесен весомый теоретический и научно-практический вклад в исследования по обеспечению химической безопасности при РКД и работах по УХО. Медико-санитарное сопровождение данных работ позволило создать эффективную систему охраны труда и окружающей среды, которая была распространена на всю систему химической безопасности Российской Федерации. Алгоритмы подготовки проектов нормативно-методических документов, методических подходов к проведению гигиенического нормирования, единого комплексного социально-медицинского мониторинга, ведению медико-санитарных паспортов, а также методы биомониторинга, средства лечебно-профилактического обеспечения и т.д., использованные при УХО, востребованы в настоящее время и на других ХОО. Разрабатываемые молекулярно-генетические методы исследования могут явиться основой в персонализированной диагностике ранних признаков интоксикации, лечении и профилактике отдаленных эффектов не только ОБ и продуктов УХО, но и других опасных химических веществ (ОХВ).

Следует отметить, что с 2009 г. институт участвовал в выполнении ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации». Основная цель проводимых НИР заключалась в оценке факторов производственной и окружающей среды, состояния здоровья персонала химически опасных объектов и населения, проживающего на территориях расположения этих объектов, для разработки мер по устранению или снижению до приемлемого уровня риска воздействия опасного химического фактора на экологическую ситуацию. Исследования по темам НИР и практическим медико-гигиеническим мероприятиям проведены на 12 объектах. Были систематизированы нормативно-правовые, информационно-аналитические материалы, обобщены данные собственных

исследований с целью разработки нормативно-методических документов: руководства «Санитарно–эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды», «Пособия по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике острых и хронических интоксикаций и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином», 37 методических рекомендаций («Методические рекомендации по созданию базовой региональной системы обеспечения химической безопасности на примере Ленинградской области» и др.), инструкций («Инструкция по оказанию медицинской помощи поражённым опасными химическими веществами на этапах эвакуации по видам помощи для врача терапевта токсикологической бригады экстренного реагирования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России», «Инструкция по клинике, диагностике и лечению лиц с острыми отравлениями ипритом, люизитом, несимметричным диметилгидразином и фосфорорганическими веществами» и др.).

Разработаны медико-санитарные паспорта территорий расположения 5 потенциально опасных объектов, 7 гигиенических нормативов (ГН 2.1.7.2735-10 Предельно допустимая концентрация (ПДК) 1,1-диметилгидразина (гептила) в почве и др.), 34 химико-аналитических метода и др.

Проведен мониторинг и оценка состояния здоровья, условий труда персонала химически опасных объектов, а также состояния здоровья населения и объектов окружающей среды территорий, прилегающих к этим объектам.

Выполнено обоснование комплекса экстренных и плановых мероприятий по медико-санитарному обеспечению химической безопасности на обследованных опасных химических объектах и прилегающих к ним территориях, направленных на устранение (снижение) выявленных вредных и опасных воздействий факторов производственной и окружающей среды на персонал и население.

Созданы базы данных по результатам мониторинга состояния здоровья персонала химически опасных объектов, санитарно-гигиенической оценки вредных факторов производственной среды, а также состояния здоровья и среды обитания населения территории, прилегающей к химически опасным объектам.

Разработана система мониторинга состояния крупных водных объектов, подверженных воздействию токсических факторов, предусматривающая оценку этого влияния на здоровье населения, проживающего на территориях, прилегающих к объектам. Выявлены источники загрязнения водных акваторий (Ладожское озеро и др.)

В течение последних 10-ти лет ведущей деятельностью института являются темы НИР, направленные на обеспечение химической безопасности не только объектов по УХО и РКД, но и других химически опасных предприятий (табл. 1).

Таблица 1 – Количество тем НИР, выполненных ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в 2007-2016 гг.

Виды НИОКР ХБ	2007г.	2008г.	2009г.	2010г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.	2016г.
ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации...»	-	-	11	9	8	6	4	3	-	-
Государственный отраслевой заказ, в т.ч. ФЦП «Уничтожение запасов химического оружия...»	26	24	26	6	6	6	3	4	2	5
ФЦП «Промышленная утилизация военной техники...»	22	18	22	4	3	2	1	1	1	3
ФЦП «Промышленная утилизация военной техники...»	4	2	4	1	1	1	1	1	1	-
Другие договора	20	14	9	18	7	3	14	15	24	14
Всего	46	38	46	33	21	15	21	22	26	19

Разработана информационно-аналитическая автоматизированная модель системы учета, хранения и обработки медико-гигиенической информации о состоянии производственной среды и здоровья персонала особо опасных предприятий Ленинградской области, здоровья населения и среды его обитания в районах расположения указанных предприятий (на примере г. Тихвин).

Обоснован список высокотоксичных органических соединений в соответствии с первоочередными задачами обеспечения химической безопасности. Разработаны методы идентификации летучих соединений, их метаболитов или биомаркеров в составе различных биоматриц (моча, кровь, слюна, гомогенаты органов и тканей) в автоматическом режиме, а также электронная база данных, содержащая масс-спектры летучих органических соединений. Проведены клинико-экспериментальные исследования по обоснованию и выявлению биомаркеров острой интоксикации ФОВ, в том числе прямых ковалентных аддуктов ФОВ (RVX, зоман) и долгоживущих маркеров. Сформирована база данных по масс-спектрам 180 модельных соединений в формате NIST, совместимом с программой AMDIS. Проведены эксперименты по

оценке возможности идентификации неизвестного токсиканта, относящегося к летучим органическим соединениям (ЛОС), в биопробах. Разработаны стандартные процедуры для систематического химико-аналитического скрининга ЛОС в биопробах (моча, кровь, слюна, гомогенаты органов и тканей), а также процедуры определения химических соединений в биожидкостях с использованием методов ВЭЖХ/МС(МС).

На основании проведенной работы научно обоснованы перспективные направления научного сопровождения работ на химически опасных предприятиях, которые включают:

1. Создание эффективной системы мониторинга вновь синтезированных и выделенных из природных источников химических соединений, экспресс оценка их опасности для здоровья человека на основе новейших информационных технологий.
2. Создание и внедрение информационной сайт-площадки, характеризующей состояние окружающей среды и здоровья населения, проживающего на территориях расположения химически опасных объектов, с применением методики оценки риска и геоинформационных систем.
3. Подготовка кадров, обеспечение современными диагностическим оборудованием и методами исследований лечебно-профилактических учреждений для своевременного обнаружения воздействия неблагоприятных факторов на персонал химически опасных объектов и на население, проживающее на территориях, прилегающих к этим объектам, с целью установления доказательности причинно-следственных связей изменения здоровья с контактом с химическими загрязнителями.
4. Разработка алгоритма и проведение комплексной санитарно-гигиенической оценки степени напряженности медико-экологической ситуации, в частности по элементному составу среды обитания населения, биосубстратов человека и биоты при эксплуатации субъектов хозяйственной деятельности регионов России.
5. Выбор и разработка методов анализа токсичных химикатов в объектах окружающей среды и биологических пробах. Продолжение поиска биомаркеров интоксикации опасными промышленными токсикантами на основе анализа их ковалентных аддуктов с белками крови с целью формирования базы данных для идентификации токсичных соединений; выявление индивидуальной чувствительности к токсикантам на основе анализа генетического полиморфизма.
6. Разработка методов наноструктурной модификации биоматериалов для создания перспективных средств повышения устойчивости и профилактики отдаленных последствий интоксикаций высокотоксичными веществами.

7. Обоснование комплекса физиолого-биохимических, иммунологических и генетических методов молекулярной диагностики воздействия на организм химических токсикантов и последствий интоксикации.

8. Создание новых средств патогенетической терапии острых и хронических отравлений высокотоксичными химическими соединениями, в том числе антиоксидантов последнего поколения и цитомединов.

9. Разработка лечебного комплекса терапии интоксикации нейротропными ядами.

В настоящее время основная цель и предмет деятельности ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России заключаются в исследовании и разработке мероприятий по научному обеспечению медико-гигиенического сопровождения работ с опасными химическими технологиями, новыми химическими веществами и другими неблагоприятными факторами.

Директор ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России – заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии, докт. мед. наук, профессор В.Р. Рембовский. Научное руководство институтом также осуществляют: заместитель директора по научной работе, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, докт. мед. наук, профессор А.С. Радилов, заместитель директора по клинической работе – докт. мед. наук Л.В. Янно, Ученый секретарь – докт. мед. наук, профессор В.П. Козяков.

Научно-исследовательские и прикладные работы в институте основаны на принципах комплексности, системности, междисциплинарности, этапности, межведомственной преемственности, применении отечественных и мировых достижений теоретической медицины, молекулярной биологии, генетики, аналитической химии, математического моделирования.

Темы НИР выполняются в рамках реализации ряда Федеральных целевых программ «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2015-2020 годы); «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации»; «Промышленная утилизация вооружения и военной техники на 2011-2015 годы и на период до 2020 года», «Ликвидация последствий деятельности объектов по хранению и уничтожению химического оружия в Российской Федерации на 2017-2022 годы» и др.

В институте большое значение уделяется подготовке кадрового состава, развитию теоретических основ и методического обеспечения с учетом отечественного

и мирового опыта, а также внедрению новых апробированных научных разработок в практику.

Ведущими направлениями деятельности института являются: разработка нормативно-методической документации по обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности на химически опасных объектах, разработка и реализация целевых комплексных программ по охране и укреплению здоровья работающих на предприятиях и населения; обоснование гигиенических регламентов химических веществ, разработка методов химико-аналитического контроля в объектах производственной и окружающей среды, биосредах; проведение гигиенической и экологической паспортизации оборудования, производств и территорий, проведение комплексных токсикологических, санитарно-экологических, химико-аналитических и клинико-эпидемиологических исследований, эколого-гигиенических и других видов экспертиз; специальной оценки рабочих мест по условиям труда; поиск и разработка методов профилактики, диагностики острых и хронических профессиональных заболеваний и их отдаленных последствий, средств патогенетической терапии; проведение доклинических испытаний фармпрепаратов для коррекции патологии при интоксикациях, а также медико-биологических научных исследований в спортивной и других отраслях экономической деятельности.

Высшим коллегиальным органом управления научно-исследовательской деятельностью института является Ученый Совет, в состав которого входят ведущие ученые института. Ученым Советом рассматриваются вопросы по утверждению перспективных планов НИОКР и обсуждению отчетов по завершённым темам НИР, научных программ и докладов, тем и планов диссертационных исследований, апробации диссертаций, по выдвижению работ на соискание Государственных премий, рассмотрению кандидатур на представление к почетным званиям, именным и иным стипендиям. По материалам выполняемых институтом НИР всего защищено 19 докторских и 47 кандидатских диссертаций.

Основными научными подразделениями института являются научно-организационный отдел (НОО), отделы токсикологии, клинический, общей гигиены и экологии человека, клинической и функциональной диагностики.

Основные нормативно-методические документы и другие научные разработки, выполненные сотрудниками института в течение последних 10-лет, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные научно-методические разработки ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России за период 2007–2016 гг.

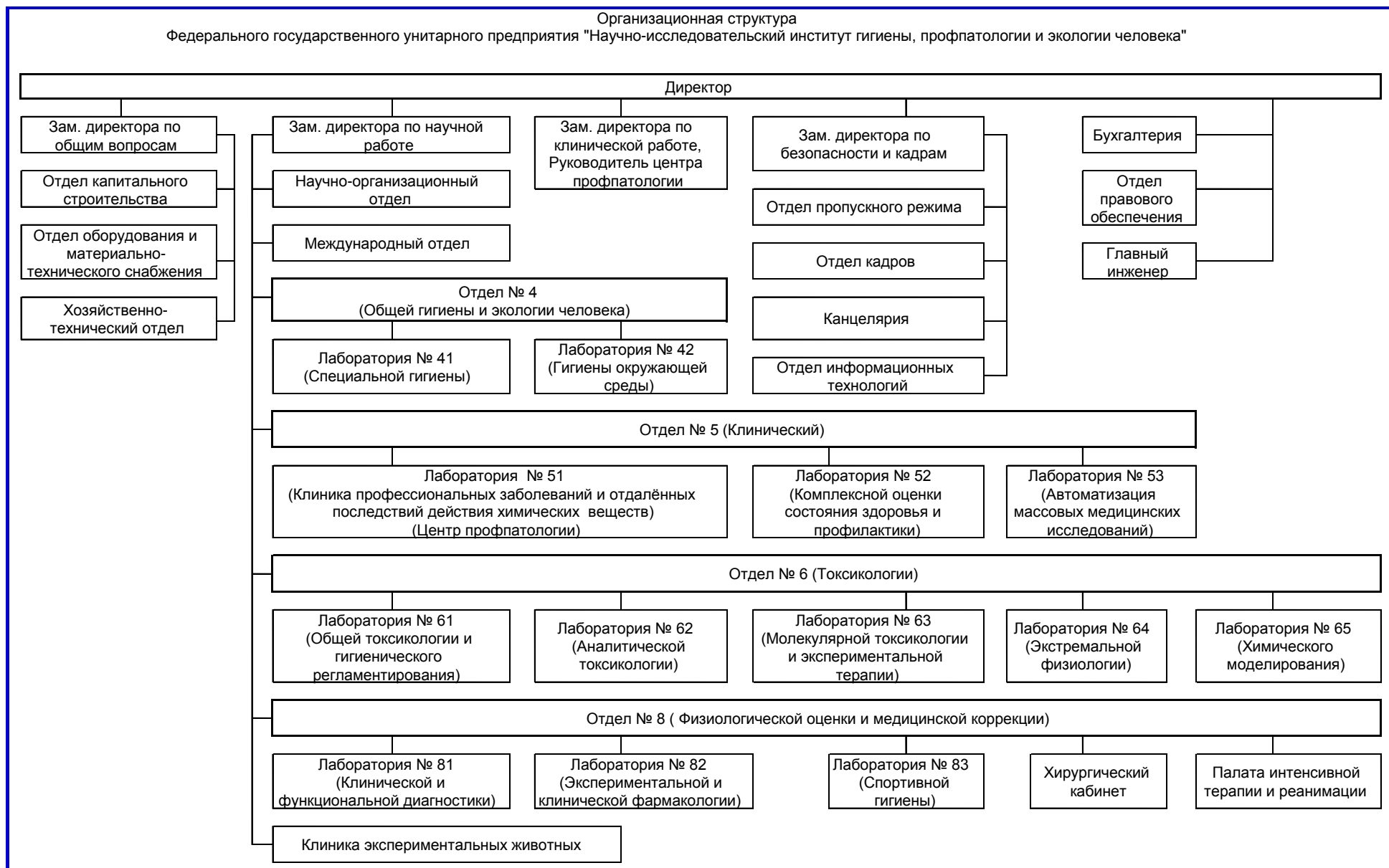
Название работы	Количество разработок	
	Всего	утверждено на федеральном уровне
Руководство	1	1
Пособие	5	2
Санитарно-гигиенические правила, требования по санитарно-эпидемиологическому надзору	2	2
Методические рекомендации	74	46
Медико-санитарный паспорт объекта	26	7
Гигиенический норматив (ПДК, ОДУ, ОБУВ)	28	10
Инструкция	13	6
База данных ИАС мониторинга при УХО	45	3
Химико-аналитические методы	46	40
Методы определения маркеров интоксикации и др.	10	2
Пупиллометрический комплекс КСРЗц-01	1	1
Автоматизированный комплекс определения холинэстераз («Гранат-4»)	1	1
Патент	3	2

НОО, руководимый канд. мед. наук Киселевым Д.Б., осуществляет организационно-методическую, информационно-аналитическую и редакционную работы, исходя из основных направлений деятельности института, организует составление перспективных и годовых тематических планов НИР, практических работ, планов внедрения результатов исследований в практику, контрактов на новые темы, отчетной документации, проведение научных конференций на базе института и т.д.

В отделе токсикологии под руководством заместителя директора, докт. мед. наук А.С. Радилова и зам. заведующего отделом канд. мед. наук С.А. Дулова созданы лаборатории общей токсикологии и гигиенического регламентирования; аналитической токсикологии, молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии, экстремальной физиологии, химического моделирования (зав. лабораториями – канд. мед. наук А.В. Земляной, докт. хим. наук Е.И. Савельева, канд. мед. наук П.П. Бельтюков, канд. мед. наук С.Г. Петунов, канд. хим. наук В.А. Кузнецов).

Для выполнения поставленных перед институтом задач сформирована структура кадрового состава, представленная на схеме.

Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности РФ



Токсикологические исследования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России на современном этапе включают следующие направления:

- разработка научно-методической документации (гигиенические нормативы, методические рекомендации и указания) по обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности на всех стадиях производства и обращения химических веществ;

- оценка токсичности и опасности химических веществ, промышленных отходов, изучение патогенеза острых и хронических отравлений, механизма токсического действия, исследование биотрансформации и биodeградации химических веществ в организме и объектах окружающей среды, разработка критериев вредного воздействия ксенобиотиков;

- разработка средств и методов обеспечения санитарно-эпидемиологической безопасности функционирования и демонтажа особо опасных объектов, а также обоснование условий безопасного обращения и дальнейшей судьбы отходов;

- научно-методическое обеспечение безопасности использования нанотехнологий, наноматериалов и продукции на их основе, гигиеническое регламентирование содержания наночастиц и наноматериалов в объектах окружающей среды;

- химико-токсикологическая экспертиза отравлений химическими веществами, идентификация токсичного химиката в биологических средах и в объектах внешней среды, экспериментальное моделирование токсикокинетики на животных;

- токсикологическая оценка химических веществ (включая лекарственные средства) в соответствии с «правилами надлежащей лабораторной практики» по всем видам токсикологических, фармакокинетических, общefармакологических и специфических методов исследования, включая эмбриотоксические, гонадотоксические, тератогенные, мутагенные, патоморфологические, канцерогенные, иммунологические, аллергологические, гистологические методы;

- экспресс-оценка воздействия химических веществ с использованием биологических тест-систем (биотестирование зоопланктона и фитопланктона), методами оптической спектроскопии биологических жидкостей и специфической активности, включая оценку иммуно-, цито-, гено-, и эмбриотоксических свойств химических веществ;

- разработка научных основ экстраполяции полученных в экспериментах с животными данных на человека, а также методов прогнозирования (расчетного определения) токсикологических характеристик и др.;

- изучение возможности использования эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) для коррекции токсического поражения тканей и органов, разработка методологии и осуществление экспериментальной индукции направленной дифференциации ЭСК;

- разработка средств экспериментальной терапии острых и хронических отравлений высокотоксичными химическими соединениями и средств антидотной терапии;

- разработка средств и методов профилактики отставленных последствий отравлений химическими веществами;

- разработка процедур и методов измерений, физико-химического, биохимического, генетического, белкового анализа биогенного и абиогенного материала;

- проведение «ретроспективной экспертизы воздействия на организм химических веществ, поиск материальных (аддуктов, маркеров) и функциональных свидетелей воздействия, исследование продуктов биотрансформации и биodeградации химических веществ в организме.

В токсикологическом отделе экспериментально обоснованы и разработаны новые приоритетные направления в области профилактической медицины: система токсикологической оценки опасности неидентифицированных токсичных химикатов и их смесей в сложных матрицах (включая различные промышленные отходы), а также для различных условий (при ингаляционном и накожном путях поступления) и времени пребывания в герметично замкнутых помещениях, в том числе на подводных лодках, пилотируемых космических кораблях; оценка функциональных возможностей организма при экстремальных воздействиях; фармакологический функциональный скрининг; препаративный синтез новых химических соединений, в том числе лекарственных субстанций. Разработаны новые методы идентификации и количественное определение токсикантов в субтоксичных концентрациях, продуктов их биотрансформации и биodeградации в объектах среды обитания, в том числе при проведении ретроспективного анализа проб сложного и неизвестного состава; методы молекулярно-биологических исследований биомаркеров экспозиции высокоопасных

химических соединений, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ.

Разработана и применена в практике токсикологических исследований методология оценки риска наночастиц и наноматериалов, их гигиенического регламентирования в объектах производственной и окружающей среды. Создана схема лечения и подобран комплекс средств и способов терапии интоксикаций фторацетатами и другими токсикантами. Проведены исследования по коррекции сердечно-сосудистых нарушений при острых и хронических отравлениях с использованием стволовых клеток.

Основными химико-аналитическими разработками являются: формирование перечня веществ, генетически связанных с отравляющими веществами (ФОВ), методы определения ОХВ и продуктов их деструкции в объектах окружающей среды; методы оценки полноты дегазации оборудования; методы определения остаточного содержания ФОВ во впитывающих и невпитывающих поверхностях; методы анализа содержания ОХВ (преимущественно ФОВ), их метаболитов в биопробах.

Практическим результатом научной деятельности отдела токсикологии является разработка основ оценки потенциальной опасности химических загрязнителей, токсикологическая характеристика новых химических соединений (КРТ и др.), гигиеническое регламентирование ряда химических соединений с учетом фиброгенного, канцерогенного и других видов специфического действия; методическая база санитарно-химического контроля содержания вредных и опасных химических веществ в производственной и окружающей среде, биомониторинг ФОВ и КНД. Внедрена система оценки опасности новых химических веществ, отходов, образующихся при демилитаризации объектов по производству химического оружия, скрининг-диагностика их токсических эффектов.

Создаются модели, совершенствуются методы оценки общетоксического, мутагенного, эмбрио-, гонадотоксического и тератогенного эффектов, реакции клеток крови, лимфатической системы и кроветворных органов на токсическое воздействие в опытах *in vivo* и *in vitro*, проводится изучение функциональных возможностей организма при экстремальных воздействиях, фармакологический скрининг и молекулярный дизайн, синтез новых лекарственных субстанций. Разработаны комплексы средств и способов терапии интоксикаций, а также способы коррекции поражений при острых отравлениях с использованием стволовых клеток. Внедрено научно-методическое обеспечение безопасности при использовании нанотехнологий,

наноматериалов и продукции на их основе, разработаны и утверждены гигиенические нормативы отдельных наноматериалов в объектах окружающей среды.

Ведется разработка (актуализация) гигиенических нормативов содержания ОХВ, продуктов их деструкции в объектах окружающей среды, в строительных материалах, на поверхности оборудования и в других объектах производственной среды и в биосредах. Всего сотрудниками отдела было исследовано более 1500 химических соединений. Обоснованы и утверждены гигиенические нормативы (ОБУВ, ПДК) содержания в различных объектах окружающей среды для 120 веществ.

В научные направления отдела общей гигиены и экологии человека, возглавляемого канд. мед. наук М.Ю. Комбаровым (заведующие лабораториями специальной гигиены, гигиены окружающей среды: М.Ю. Комбарова, Е.А. Цибульская), входят:

- широкомасштабные комплексные санитарно- и эколого-гигиенические исследования загрязнения производственной и окружающей среды;
- оценка влияния вредных техногенных факторов на здоровье работающих, детское и взрослое население;
- разработка методических подходов динамического мониторинга загрязненности химическими веществами окружающей среды промышленных городов с выявлением приоритетных экотоксикантов;
- санитарно-эпидемиологическая экспертиза особо опасных технологий и объектов по уничтожению химического оружия;
- выявление первоначально неочевидных причин массовых заболеваний людей в населенных пунктах и регионах;
- изучение токсичности и эколого-гигиеническое нормирование химических веществ в воде водоемов и питьевой воде;
- разработка и внедрение методических рекомендаций в области регламентирования вредных веществ в воде водоемов санитарно-бытового назначения;
- разработка средств экспериментальной терапии при острых отравлениях высоко опасными веществами;
- санитарно-эпидемиологическая экспертиза водных объектов, питьевой воды, с использованием эколого-гигиенических, гидрохимических, гидробиологических и токсиколого-гигиенических методов.

Санитарно-эпидемиологический надзор и контроль соблюдения гигиенических нормативов, динамический мониторинг химически опасного объекта являются

составной частью системы государственного мониторинга и прогнозирования чрезвычайных ситуаций, включают наблюдение и контроль за параметрами технического состояния систем, определяющих безопасную работу на химически опасных объектах, своевременностью и качеством проведения регламентных работ, обеспечением средствами индивидуальной и коллективной защиты; техническими средствами, предназначенными для ликвидации последствий воздействия опасных факторов при работах с ОХВ, в том числе возможных аварийных ситуаций. В настоящее время отделом проводится совершенствование нормативно-методической базы санитарно-эпидемиологического сопровождения работ, разработка дополнений в законодательные акты, новых редакций санитарных правил, руководств, инструктивно-методических документов в области санитарно-гигиенического обеспечения работ с ОХВ, методологии химического и биологического мониторинга лиц. Осуществляется организация и совершенствование единого комплексного социально-медицинского мониторинга в процессе функционирования химически опасных предприятий с использованием ГИС-технологий, оценки риска, созданием регистра здоровья персонала этих объектов и населения, проживающего вблизи расположения данных объектов, материалов мониторинга условий труда и состояния окружающей среды, создана и внедрена в практику модель санитарного паспорта химического предприятия.

В состав клинического отдела входят клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ; лаборатория комплексной оценки состояния здоровья и профилактики; а также лаборатория автоматизации массовых медицинских исследований.

Основными направлениями исследований клинического отдела (зам. директора по клинической работе, докт. мед. наук Л.В. Янно, заведующие – докт. мед. наук, профессор В.Л. Филиппов и канд. мед. наук. А.Л. Куцало) являются:

- разработка теоретических и методических основ медицинского исследования здоровья работающих и населения;
- разработка инструктивно-методической документации по различным аспектам оценки состояния здоровья и разработки средств терапии обследуемых контингентов работающих;
- разработка сложных информационно-аналитических систем (регистров здоровья) для оценки индивидуального, коллективного и популяционного здоровья;
- выбор показателей и критериев оценки здоровья людей применительно к конкретным производствам;

- комплексные исследования состояния здоровья и профессиональной заболеваемости (в клинических и поликлинических условиях) работающих на предприятиях ракетно-космической деятельности, объектах уничтожения химического оружия и других отраслей, а также населения регионов;
- внедрение и оптимизация использования автоматизированных систем, комплексов и приборов для скрининг-диагностики персоналов производств и населения;
- разработка и проведение испытаний, в том числе клинических, новых медицинских автоматизированных систем, комплексов и приборов, математических моделей процессов в биологических объектах при диагностике состояния здоровья исследуемых коллективов;
- разработка методических подходов по скрининг-диагностике интоксикаций при авариях и катастрофах с помощью автоматизированных систем;
- разработка методических подходов к оценке общих механизмов токсического действия веществ на человека при острых отравлениях и хроническом воздействии;
- ранняя диагностика профессиональной патологии (в т.ч. пограничных психических расстройств), а также выявление и прогнозирование отдаленных последствий контакта с вредными веществами;
- иммуно-генетические исследования возможной предрасположенности человека к развитию профессионального заболевания, а также по выявлению риска генетических повреждений у людей различного возраста под влиянием загрязнения окружающей среды;
- разработка единых подходов к формированию программ «Здоровье» для снижения трудопотерь по заболеваемости, к предупреждению профессионально обусловленных заболеваний и профессиональной патологии работающих на предприятиях, к определению степени ущерба здоровью при воздействии вредных факторов на производстве и населения, пострадавшего в различных экстремальных ситуациях;
- осуществление в клинических условиях (в Центре профпатологии) диагностики и лечения отравлений химическими соединениями у лиц, работавших и работающих на предприятиях отрасли с проведением экспертизы профессиональных заболеваний;

- обоснование системы лечебно-эвакуационных мероприятий при ликвидации химических аварий и их последствий.

В отделе совершенствуется методология оценки реального риска в системе выявления причинно-следственной связи между состоянием здоровья и воздействием химического фактора; созданы регистры здоровья наблюдаемых контингентов и состояния среды их обитания с целью принятия управленческих решений по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований химической безопасности на контролируемых объектах. Научно обоснована система оценки психосоматического здоровья и работоспособности у лиц, работающих на опасных химических объектах, с целью проведения эффективного профотбора и диагностики изменений состояния здоровья, обусловленных токсическим воздействием в сочетании с нервно-психическим напряжением.

Проведены экспертные исследования по установлению причинно-следственной связи заболеваний работников объектов по уничтожению ФОВ, конверсионных объектов, предприятий по ликвидации двигателей ракетносителей, использующих смесевые твердые топлива, с условиями труда, обосновано патогенетическое и симптоматическое лечение пострадавших.

Разработка новых и совершенствование имеющихся диагностических и лечебно-профилактических технологий направлены на раннее выявление предболезненных состояний, профилактику медико-социальных последствий психоэмоционального и химического стресса производственного и иного характера, коррекцию химически обусловленных заболеваний и психосоматических расстройств у персонала производственных объектов и населения, проживающего в промышленных регионах России. Использование новых методов диагностики (в том числе генетических) позволит выявлять как общие закономерности, так и особенности индивидуальных реакций организма на вредное воздействие. Перспективными методами экспресс диагностики ранних признаков химического воздействия являются разработанные в ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России специальные психологические опросники, а также приборы, выявляющие сдвиги функционального состояния ЦНС, вегетативной реактивности организма и т.д. Наиболее объективную оценку влияния конкретных веществ на организм даёт определение токсикантов – химических маркёров (самых продуктов или их метаболитов) в биосредах. Биомониторинг позволяет выявлять дозозависимое действие веществ, особенность их биотрансформации у индивидуумов.

На основе доказательной медицины продолжается углубленное изучение влияния неблагоприятных внешних факторов на здоровье персонала и населения. Практическое использование единой системы комплексного социально-медицинского мониторинга при работах с ОХВ показало необходимость совершенствования системы наблюдения за состоянием формирующих окружающую среду факторов и показателей здоровья населения. В настоящее время это направление является важнейшим в реализации задач научно-практической платформы «Профилактическая среда», разработанной Минздравом России в соответствии со стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 г.

В последние годы на институт возложено санитарно-гигиеническое обеспечение спортивной деятельности, осуществляемое отделом физиологической оценки и медицинской коррекции под руководством канд. мед. наук С.В. Протасова (заведующие лабораториями докт. мед. наук Н.В. Криницын и докт. мед. наук Д.С. Медведев).

К приоритетным направлениям деятельности института в рамках химической безопасности на основе совершенствования традиционных подходов и внедрения персонализированной медицины относится разработка и внедрение в практику персонального пробоотбора (индивидуальных дозиметров) с количественным определением приоритетных химических загрязнителей. Использование биомаркеров чувствительности, включающих определение показателей детоксикации и генетической предрасположенности, новых маркеров эффекта, выявляемых на основе разрабатываемых омиксных и других методов, совместно с количественным определением биомаркеров экспозиции (внутренней дозы ОВ, продуктов их биотрансформации, аддуктов с белками, ДНК и РНК) значительно расширит возможности оценки реального риска здоровью действия химического фактора.

Для ранней диагностики начальных проявлений и степени тяжести профессиональной патологии необходимо изучение в динамике (от фонового уровня до наличия изменений в отдаленный период после окончания деятельности этих объектов) метаболического профиля конкретных химических загрязнителей и патогенетически значимых эндогенных метаболитов в моче и крови работников. Важно продолжение работ по выявлению совместного действия внешних и внутренних факторов (генетика, пол, возраст, образ жизни, питание и т.д.), влияющего на индивидуальную восприимчивость человека к химическому воздействию. На современном этапе вопросы патогенетического и симптоматического лечения, антидотной терапии

требуют постоянного совершенствования, в том числе исходя из концепции индивидуального подхода, базирующегося на диагностике, лечении и профилактике заболеваний с учетом генотипа лиц, подвергающихся возможному действию ОХВ.

Исходя из задач по проведению научно-исследовательских работ, постоянно развивается и материально-техническая база института. Построен и функционирует корпус обособленного подразделения (СПб., ул. Бехтерева, д. 1). Проведена реконструкция вивария, ряда лабораторных помещений. Приобретается современное лабораторное, клинично-инструментальное оборудование, реактивы и т.д.

В соответствии с государственными, межгосударственными и международными стандартами и другими нормативными документами разработано Руководство качества по управлению научно-практической деятельностью института. Определена документированная процедура системы менеджмента качества деятельности института, его научных и вспомогательных подразделений. Институт имеет лицензии и сертификаты (аттестат аккредитации Института, аттестат аккредитации испытательной лаборатории и др.) на медицинские и другие виды профессиональной деятельности.

Для выполнения поставленных задач институт укомплектован квалифицированными кадрами. Общая численность работающих составляет 305 человек, из них 101 научный сотрудник, в том числе 13 докторов наук, 48 кандидатов наук. Ученые звания имеют 18 сотрудников, из них – профессора 4 человека, почетные звания – 5 человек. Научные сотрудники имеют аттестаты аккредитации, сертификаты в качестве экспертов ФМБА России и Центра Госсанэпиднадзора, а также сертификаты по различным профессиональным медицинским специальностям.

Существенный вклад в перспективные направления исследований института вносят: Вивуланец Е.В., Голубенцева Ю.В., Сайтгалина М.А., Шабашева Л.В., Каракашев Г.В., Корягина Н.Л., Уколов А.И., Кессиних Е.Д., Войтенко Н.Г., Бобков Д.В., Лаптев Д.С., Поддубная М.И., Криворотов Д.В., Абзианидзе В.В., Щипалкин А.А., Гуляев Д.В., Гюлмамедов Э.Ю., Филиппова Ю.В., Сиваченко И.Б.; Егоров Н.А., Киселев А.Д., Николаева В.Н., Крылова М.В., Филимонов В.Б., Ефимова Е.Л., Конева В.Ю., Кабакова Н.А., Павлова А.А., Шкреттиенко С.В., Конева Т.А. Варлашова М.Б., Ерунова Н.В., Кокая А.А., Карманов Е.Ю., Ермакова И.Б., Немец В.В., Солнцева С.А., Минкович А.Е., Стрелецкий А.С., Копейкин В.А., Бабаков В.Н. и др.

В целом, проводимое институтом научное сопровождение на химически опасных предприятиях направлено на правовое, организационно-методическое

обеспечение санитарно-эпидемиологических требований при работах с опасными химическими веществами. Оно включает мониторинг состояния среды обитания, оценку риска и прогноз возможных отклонений здоровья работающих и населения, проживающего вблизи опасных химических объектов, разработку и оценку мероприятий по обеспечению химической безопасности, а также охрану здоровья граждан при других видах экономической деятельности.

Перспективными направлениями развития научной деятельности ФГУП «НИИ ГПЭЧ» являются:

- Совершенствование нормативно-методической базы при обеспечении химической безопасности на объектах, обслуживаемых ФМБА России.
- Продолжение фундаментальных и научно-прикладных эколого-, медико-гигиенических и химико-аналитических исследований в области обеспечения химической безопасности в России.
- Дальнейшее научно-практическое сопровождение ракетно-космической и других видов экономической деятельности, процесса ликвидации и конверсии объектов по уничтожению химического оружия.
- Создание базового научно-методического центра по установлению причинно-следственной связи в системе «химический фактор – здоровье человека».
- Создание лечебно-диагностического комплекса на базе Центра профпатологии для оказания медицинских услуг.
- Создание мобильных с постоянным составом бригад для осмотра населения и работающих (мониторинг здоровья, предварительные и периодические медицинские осмотры).
- Создание и поддержание в готовности медико-токсикологических бригад экстренного реагирования для оказания помощи при техногенных авариях и террористических актах.
- Создание единой базы данных по результатам проведенных медицинских осмотров и лечения в автоматизированной системе комплексного медико-гигиенического мониторинга.
- Внедрение в практику новых экспресс-методов диагностики состояния здоровья обследуемых контингентов в экспедиционных условиях.
- Организация изучения развития, течения патологии, патогенеза токсического действия химических веществ и фармацевтических препаратов на базе совместных работ клинического отдела и отдела токсикологии.

- Разработка медико-биологических аспектов противодействия и ликвидации последствий актов химического терроризма.

- Продолжение научно-методического и консультативно-диагностического сопровождения спортивной деятельности.

Таким образом, ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, являясь многопрофильным научным учреждением, на высоком научно-методическом уровне выполняет важные народно-хозяйственные задачи, имеющие государственное значение. Как показала практика разработки программ по решению проблемных вопросов в области химической безопасности и обоснованию на их основе перспективных научно-практических исследований (до 2030 г.), институт оперативно реагирует на новые приоритеты и сосредотачивает профессиональные ресурсы и материально-технические средства на особо ответственных участках исследовательской работы в соответствии с государственными интересами.

ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ, МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

КОМПЛЕКС ООЦИТ-КЛЕТКИ CUMULUS OOPHORUS И ЕГО РОЛЬ В НОРМАЛЬНОМ И ИНДУЦИРОВАННОМ ХИМИЧЕСКИМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗЕ

Е.А. Арсеньева, П.С. Кириленко, В.Б. Попов

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Фолликулогенез и, в целом, оогенез являются высоко координированными процессами, в которых определяющую роль играют взаимоотношения ооцита и окружающих его соматических клеток, обеспечивающих действие многочисленных эндокринных и паракринных факторов, направленных на главное событие – продукцию зрелого ооцита, способного к оплодотворению и последующему эмбриогенезу. На ранних стадиях созревания ооцит представлен примордиальным фолликулом с одним слоем прегранулезных клеток. После активации ооцит вступает в фазу роста, число слоев фолликулярных клеток возрастает, и фолликул постепенно проходит процессы созревания превращаясь в первичный, вторичный, антральный и преовуляторный фолликул (рис. А). Ближайшее окружение ооцита – слой соматических клеток – клетки cumulus oophorus. На рис. Б показаны овулировавшие ооциты, окруженные клетками cumulus.

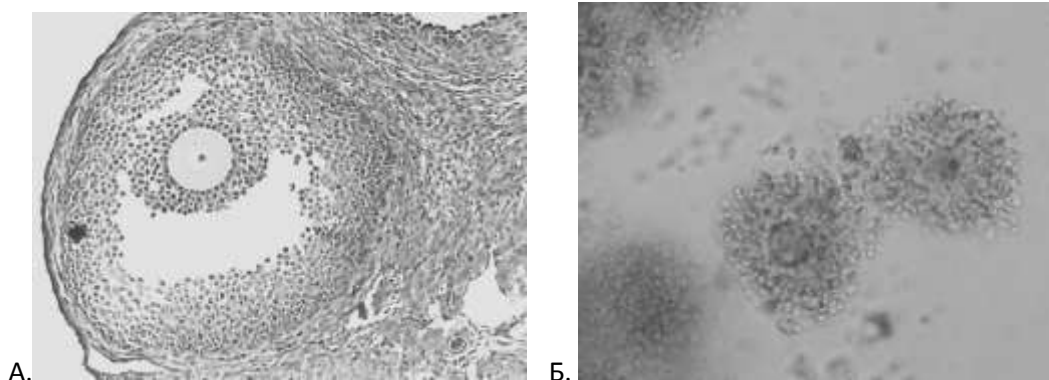


Рисунок. А. Гистологический срез через преовуляторный фолликул мыши. В центре ооцит в окружении клеток cumulus (ближайшее окружение), клеток гранулезы и теки. Б. Овулировавшие ооциты мыши в окружении клеток cumulus.

Двунаправленные коммуникации между ооцитом и клетками гранулезы играют координирующую роль в этом процессе. Так, например, ооциты неспособны выполнять некоторые метаболические процессы, такие как гликолиз и биосинтез холестерина,

компенсировать расход таких аминокислот как аланин, и все это обеспечивается клетками *cumulus*. В свою очередь ооциты способствуют экспрессии в клетках *cumulus* ключевых метаболических энзимов, содействующих ростовым процессам фолликула. Клетки гранулезы также способствуют росту ооцита, поддержанию его длительного покоя в мейозе и, в то же время, способствуют возобновлению мейоза всплеском преовуляторного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В настоящее время неизвестно какие сигналы от ооцита активируют необходимые метаболические процессы в клетках *cumulus*. Клетки *cumulus* общаются с ооцитами, используя транзональные цитоплазматические процессы: цитоплазматические отростки клеток *cumulus* проникают через *zona pellucida* и достигают мембрану ооцитов, используя щелевые контакты, способствующие переносу метаболитов, аминокислот, ионов и т.п. Более крупные молекулы переносятся эндоцитозом. Фолликулярное окружение ооцита продуцирует стероиды (эстрадиол и прогестерон), экспрессируют рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ), секретируют ингибины А и В, синтезируют транскрипты многочисленных белков, химические факторы, поддерживающие мейотический блок. В то же время, функциональная активность этих клеток зависит от обратной связи с ооцитами, способствующего созреванию фолликула через паракринную деятельность. Среди факторов, секретируемых ооцитами, следует выделить членов суперсемейства TGF β , в частности, GDF9 (growth and differentiation factor 9) и BMP15 (bone morphogenetic protein 15) Эти факторы экспрессируются на всех стадиях фолликулярного развития и включены в контроль пролиферации и стероидогенеза клеток гранулезы. Особенно важна роль этих факторов в активации примордиальных фолликулов и на конечных стадиях созревания фолликулов вплоть до овуляции и экспансии клеток *cumulus*. Мутации и делеции генов, экспрессирующих эти факторы, блокируют развитие преантаральных фолликулов, приводят к репродуктивным дефектам в развитии млекопитающих. У человека мутации в генах GDF9 и BMP15 ассоциируются с пониженной фертильностью, повышенной частотой рождения близнецов, нарушениями овуляции и, в целом, овариальной функции женщин. Инактивация генов GDF9 в ооцитах мыши нарушает взаимодействие комплекса ооцит – клетки *cumulus*. С другой стороны, GDF9 стимулирует в клетках гранулезы малых антральных фолликулов секрецию прогестерона и эстрадиола. Не менее важным фактором фолликулярного развития является BMP15. Экспрессия мРНК BMP15, также как и GDF9, начинает наблюдаться в ооцитах только у растущих фолликулов, что предполагает синергизм действия этих факторов на общие клетки-

мишени, формируя, таким образом, функциональный комплекс. Доказательством взаимодействия этих факторов является факт, что GDF9 ингибирует экспрессию kit клетками гранулезы, тогда как BMP15 стимулирует его экспрессию. Двухнаправленные коммуникации между ооцитами и клетками гранулезы обеспечивает прохождение эндокринных и паракринных сигналов, содействующих становлению адекватных созреванию состояний обоих компартментов. Паракринные факторы, продуцируемые ооцитами, ответственны за пролиферацию клеток гранулезы, играя решающую роль в стероидогенезе. Секретируемые ооцитом вещества (митогены) стимулируют митозы фолликулярных клеток и предотвращают их лютеинизацию. Более того, ооциты способствуют экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и подавляют проапоптотический белок Bax в клетках гранулезы и cumulus.

Таким образом, решающим для развития фолликула является взаимодействие ооцитов со своим соматическим окружением через продукцию и секрецию ооцитом паракринных факторов, главной мишенью которых являются клетки гранулезы и cumulus. Способность к функциональному взаимодействию этих компартментов играет решающую роль в созревании ооцита, его овуляции и оплодотворении.

Фолликулы чрезвычайно чувствительны к действию повреждающих агентов и, в первую очередь, химических токсикантов, в частности, химиотерапевтических средств. Так, цисплатин, нарушающий нитевидную структуру ДНК, продуцирующий поперечные разрывы ДНК, образование токсичных аддуктов и антрациклиновый антибиотик доксорубин, используемые при лечении рака у женщин, в терапевтических дозах, редуцировали в экспериментах общую численность фолликулов, продуцировали апоптозы ооцитов и клеток гранулезы [1]. Зрелые овулировавшие ооциты при действии доксорубина также повреждали ДНК и индуцировали апоптоз [2]. В настоящее время активно разрабатываются методы культивирования *in vitro* фолликулов и комплекса ооцит-клетки cumulus, позволяющих оценивать репродуктивную токсичность химических соединений и моделировать некоторые репродуктивные заболевания.

Литература

1. Morgan R.A., Lagisetty, K. H. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and Challenges, *Disease Models & Mechanisms*. 2013. – V. 8. – P. 337-350.
2. Perez I, Lin CH, McAfee JG, Patton JG. Mutation of PTB binding sites causes misregulation of alternative 3 splice site selection in vivo // *RNA*. – 1997. – V. 3(7). – P.764-778.

АКТУАЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ГРУППЫ РИСКА ПРИ РАБОТЕ С ХИМИЧЕСКИМИ
ФАКТОРАМИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

М.С. Вахвийнен¹, Е.И. Строкина¹, А.М. Свентицкая¹, А.С. Никифоров², И.М. Иванов²

1 – Общество с ограниченной ответственностью «Инновационная
фармацевтическая компания «Сильвер Фарм», г. Санкт-Петербург;

2 – ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

kalmykova.spbu@gmail.com

На сегодняшний день актуальными являются проблемы изучения клиники, диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний у работающих граждан и населения территорий, прилегающих к потенциально опасным объектам. Причиной развития хронических форм заболеваний является фактор контакта с комплексом веществ 1-4 класса опасности с различным характером воздействия на организм. В группу наиболее распространенных входят заболевания выделительной системы (токсический цирроз печени и хроническая почечная недостаточность), дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких), сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность). Существует проблема недостаточности экспериментальных данных об изменении эффективности и токсичности различных видов препаратов при использовании у пациентов с хроническими заболеваниями, что актуализирует вопрос систематизации и обоснования выбора соответствующих экспериментальных моделей. При выборе экспериментальных моделей следует учитывать их воспроизводимость, трудоемкость и релевантность патофизиологических механизмов возникновения аналогичных заболеваний у человека.

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) моделируют путем интратрахеальной инстилляцией раствора липополисахарида *E. coli* на протяжении 6 недель, воздействия табачного дыма – не менее 4 месяцев, введения оксида серы – до 2 недель. Данные модели имеют существенные недостатки; в частности, необходимость использования ингаляционных камер и высокая смертность экспериментальных животных. Кроме того, процесс фиброзирование легких, что соответствует основному патологическому состоянию при ХОБЛ, достигается в течение длительного периода. Наиболее перспективным с точки зрения трудоемкости и воспроизводимости результатов и низкого уровня летальности, является способ моделирования фиброза

легких, достигаемый путем интратрахеального однократного введения половозрелым крысам раствора гидрохлорида блеомицетина в дозе 15,0 мг/кг на протяжении трех недель.

Моделирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) осуществляется на протяжении двух недель при однократном введении адреналина в сочетании с гидрокортизоном либо изопротеренолом. Недостатками этих моделей являются длительное воспроизведение и наличие патологических процессов, связанных с индивидуальными реакциями животных на введение этих веществ. Моделирование ХСН на крысах с помощью дробного (б-кратного) двухнедельного внутрибрюшинного введения адриамицина в дозе 15 мг/кг позволяет вызвать дисбаланс полиаминов в тканях миокарда. При этом наблюдают признаки развития ХСН, такие как: эксцентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, с последующим увеличением размеров левого желудочка и снижением показателей сократимости. Адриамициновая модель позволяет вызвать нарушения, характерные для ХСН у человека.

Органами-мишенями при поражении выделительной системы являются печень и почки. Для формирования цирроза печени в опытах на крысах наиболее распространены модели с применением совтола, этанола или тетрахлорметана. Недостатки этих моделей связаны с трудоемкостью воспроизведения и длительным периодом формирования нарушения функции печени. Формирование цирроза путем курсового 3-х недельного внутрибрюшинного введения ДМНА (N-нитрозодиметиламина) в дозе 10 мг/кг в опытах на крысах проявляется в начальной стадии острым геморрагическим некрозом, с формированием в последствии септ и мелкоузелкового хронического цирроза. Моделирование хронической почечной недостаточности (ХПН) у животных достигается посредством введения аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, противосудорожных препаратов. Химические агенты провоцируют механизмы развития острого токсического поражения почек с высоким уровнем летальности и последующим формированием хронических устойчивых изменений в тканях органов. Альтернативным методом является удаление одной почки с последующей электрокоагуляцией до 20-25% второй, однако инвазивность процедуры определяет высокую летальность экспериментальных животных. Наиболее выгодной с точки зрения простоты исполнения представлена модель ХПН, которая развивается на протяжении 45 суток после однократного внутримышечного введения 50 % водного

раствора. Таким образом, выбор моделей очень важен для изучения клиники, диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний и основан на таких критериях, как низкая трудоемкость воспроизведения, полное отражение патологических процессов хронических заболеваний человека и релевантность клинических условий.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ
НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕГАТИВНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЫ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ

А.А. Викторов¹, В.Д. Гладких²

1 – ФГБУ ГНЦФ Федеральный медицинский биофизический центр им.

А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

a-victorov@mail.ru;

2 – ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской обл.

Gladkich2007@rambler.ru

В докладе представлены перспективы использования разрабатываемой авторами кинетической теории старения живых систем, отражающей представления о сущности жизни с позиций детерминационной теории медицины и позволяющей оценивать риски здоровью (и смерти) от воздействия негативных факторов окружающей среды (ОС) [1-3].

В качестве общего инструмента исследования предлагается математическая модель, описывающая кинетику старения, как динамическое состояние, обусловленное противоположно направленными процессами разрушения и восстановления структурно- функциональных связей биологических систем (БС) безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и/или гибель), и отражающая непрерывный процесс адаптивного реагирования организма на факторы ОС.

Используя уравнения химической кинетики, предложено феноменологическое кинетическое уравнение (ур.1) для описания изменения во времени концентрации структурно- функциональных связей $n(t)$ БС:

$$dn/dt = K_{0r} \cdot \varphi_r(n) \cdot \exp(-E_g) - K_{0d} \cdot \varphi_d(n) \cdot \exp(-E_g + (\mu \cdot n_0)/n) \quad (\text{ур. 1}),$$

где $\varphi_d(n)$ и $\varphi_r(n)$ – кинетические параметры, характеризующие их разрушение и восстановление; K_{0r} и K_{0d} – постоянные множители; $E_g = \frac{E_a}{kT}$ – безразмерный параметр, задающий уровень генетической устойчивости БС; E_a – энергия активации связи; k –

постоянная Больцмана; T – абсолютная температура БС; $n_0 = n(0)$; μ – безразмерный параметр, характеризующий вид и интенсивность воздействия ОС и изменяющий порог разрушения структурных связей $E_r = E_g(\mu \cdot n_0)/n$ тем сильнее, чем старше БС; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$ – константы скоростей разрушения и восстановления структурно-функциональных связей.

Уравнение 1, с учетом экспериментально проанализированного материала в безразмерных переменных, принимает вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\theta D}\right] - \kappa \cdot D^{m_r} \cdot (1-D)^{m_{em}} \quad (\text{ур. 2}),$$

где D – кумулятивная функция смертности БС, ($0 \leq D \leq 1$);

$\tau = C \cdot t$ (и t) – соответственно безразмерное (и календарное) время;

C – константа, имеющая размерность обратную календарному времени;

θ – коэффициент, учитывающий наблюдаемое уменьшение скорости смерти с увеличением возраста;

$m_{d,r} \geq 0$ – порядки степеней членов уравнений, описывающих разрушение и восстановление структурно-функциональных связей соответственно;

$m_{em} > 0$ – показатель степени члена, учитывающего истощение адаптационных резервов БС с увеличением старения,

$\kappa = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}$ – относительная константа скорости процесса старения.

Уравнение 2 можно интерпретировать как «брутто-кинетику» старения БС, обусловленную накоплением повреждений с учетом генетической устойчивости организма (параметр), интенсивностью и видом негативного воздействия (параметр μ) и адаптационными возможностями БС (параметр κ). Время $t = t_{mb}$ ($\tau = \tau_{mb}$), при котором $D = 1$, рассматривается как продолжительность жизни БС; текущее значение D – как степень риска возникновения заболеваний (или смерти).

Представленная модель предполагает наличие устойчивых и неустойчивых состояний. Состояния устойчивого динамического равновесия возможно при уравнивании адаптации и деструкции при уровнях воздействия ОС ниже критического. Динамическое равновесие становится неустойчивым, когда скорость разрушения превышает скорость восстановления структурно-функциональных связей при уровне воздействия ОС выше критического, при котором БС переходит в новое состояние.

В докладе иллюстрируются практические возможности использования метода итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики для описания функций риска смертности, обусловленных воздействием факторов окружающей среды.

Литература

1. Viktorov A.A., A.A. Kholodnov A.A., Gladkikh V.D., Alekhovich A.V. Influence of Environment on Aging of Living Systems; A Mathematical Model // *Advances in Gerontology*. Pleiades Publishing, Ltd. – 2013. – V. 3, N 4. – P. 255–260.
2. Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // *Успехи геронтологии*. – 2013. – Т. 26, № 1. – С. 52–57.
3. Викторов А. А., Гладких В.Д., Ксенофонов А. И., Морозова Е. Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // *Успехи геронтологии*. – 2014. – Т. 27, № 1. – С. 37–43.

РОЛЬ ПСИХИЧЕСКОГО (СТРЕССОВ, ЭМОЦИЙ, ТРЕВОГ, СТРАХА) ФАКТОРА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ

И.М. Габиров

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

igabibov@mail.ru

Несколько столетий отделяет нас от того периода, когда была предпринята первая попытка связать различные формы психической деятельности человека с головным мозгом. Еще Гиппократ, Гален высказывали догадки о локализации физиологических функций в головном мозге. В середине XVIII в. Галь и его ученики полагали, что умственные и моральные качества локализуются в определенных районах поверхности мозга, причем степень развития той или иной способности определяется объемом ее пространства. После этого пошла борьба с локализационистами. Антилокализационисты Галлер и Флуранк, экспериментируя на низших позвоночных, утверждали, что у всех животных масса мозговых полушарий равноценна и однородна [1]. Так возникла догма об эквипотенциальности частей мозга. Если локализационисты обратили внимание на мозговую детерминированность

психических функций, то эквипотенциалисты подчеркивали высокую пластичность и взаимозаменяемость – иными словами, динамизм в организации мозговых структур [3].

Если рассмотреть вопрос о формировании высших психических функций мозга и их структурных основ, то до недавнего времени преобладало мнение о детерминизме над эквипотенциализмом. Детерминизм предполагает генетическую предопределенность формирования связей при развитии мозга как внутриутробно, так и после рождения.

Концепция детерминизма поддерживается в основном антиэволюционистами и религиозными догматами. Сторонники данной концепции предполагают, что формирование органов и внутримозговых связей предопределено, а также многие высшие психические функции, как проявления мозга, не подлежат познанию, так как они являются лишь человеческим приобретением и передаются из поколения в поколение. Таким образом, данная концепция не допускает возможности организму противостоять воздействиям факторов внешней и внутренней среды. Все системные воздействия, включая медикаментозные, вызывают изменение функционального состояния, как мозга, так и организма в целом, а при длительном воздействии приводят и к устойчивым структурным изменениям, то есть в процессе развития фенотип переходит в генотип. Исследователи головного мозга, в частности нейрофизиологи и нейроэтологи приходят к мысли о том, что главенствующую роль в структурно-функциональной организации мозга и адаптивного поведения животных играет среда обитания, а также факторы различной природы (химические, физические, психические и др.). Подтверждением этому может служить примеры клинических наблюдений за развитием плода в онтогенезе, поскольку онтогенез во многом повторяет филогенез. Учение о развитии организма показывает, что при формировании поведения и в регуляции функций головного мозга основную роль играет доминирующая мотивация. Нейрофизиологические и нейроморфологические данные, полученные нами, показывают, что под воздействием факторов внешней среды, не только развивающийся головной мозг, но и уже сформировавшийся мозг способен к функциональным и структурным перестройкам, изменяя даже морфологические связи [2]. Такой механизм обеспечивает как приспособительную реакцию организма, так и пластические перестройки в мозге. Самым главным является выживание в условиях воздействия различных факторов внутренней и внешней среды.

Примерами из клинической практики могут служить развитие ДЦП у детей, удаление различных областей мозга, рождение ребенка без одной конечности или

развитие конечностей в рудиментарной форме, а также с диагнозом скотома (частичное выпадение зрения) или амавроз (полная слепота) и глухонемота.

Известно, что при нарушениях зрительных и слуховых функций обостряются другие сенсорные системы, которые способствуют обеспечению выживаемости организма в окружающей среде. Формирование головного мозга при этом идет уже с учетом тех особенностей, которые закладываются при развитии эмбриона.

Другим примером приспособительной реакции могут послужить случаи пренатального развития детей без передних конечностей. У них в процессе формирования мозга, уже на эмбриональном уровне не закладываются основы для формирования межцентральных связей в представительстве рук, пальцев в моторных областях мозга. Послеродовое развитие связей мозга у таких детей зависит от воспитания. Если с момента рождения к этим детям относиться как к инвалидам, которых все время нужно кормить и совершать за них другие действия, связанные с функционированием передних конечностей, то они вырастут с ограниченными возможностями и не научатся самостоятельно жить полноценной жизнью. В случае, если к таким детям подойти как к нормальному явлению и убедить в том, что он такой, а другие – другие, и что ему надо всему научиться, поскольку никто за него ничего делать не будет, а жить надо, то они добиваются многого, не только в творческом развитии, но и в физических возможностях, не говоря уже о том, что будут жить без комплексов. Примеры, когда дети рождаются без передних конечностей или с недоразвитыми органами, в жизни хоть и редко, но встречаются. Известны случаи, когда такие дети полноценно развиваются и живут полной жизнью. Так, например, Ник Вуйчич (Австралия) без передних и задних конечностей прекрасно приспособился к самостоятельной жизни, а Джесси Конс (США) без передних конечностей превзошла все ожидания: свободно ездит на автомобиле, управляет самолетом, прекрасно рисует, выполняет все необходимые в жизни действия. Подобным примером может послужить и жизненный путь известной спортсменки, чемпионки Паралимпийских игр, участника чемпионатов мира Магомедовой Сакинат Магомедовны. Девочка Сакинат родилась без передних конечностей. Мать, воспитывая ее, изначально правильно решила, что девочка должна справляться сама и максимально пытаться выполнять жизненно необходимые действия, связанные с компенсацией функциями рук. В процессе роста и развития, в результате тренировок, происходили серьезные перестройки в формировании внутримозговых связей. В результате девочка научилась ровно и красиво писать, одеваться самостоятельно; выполняет гигиенические процедуры, все

действия на кухне и т.д. Она – мать двоих детей, прекрасная хозяйка и, как уже упоминалось, действующий спортсмен. Подобные примеры говорят в пользу эквипотенциализма, то есть в процессе развития мозг больше эквипотенциален, чем детерминирован.

Таким образом, активация различных центров головного мозга путем стимуляции или тренировок приводит к нормализации как периферического, так и центрального уровней головного мозга и организма в целом. Созданные нами системы (Патенты на изобретения RU №№ 2219832 (2002); 41610 (2003); 2563371 (2015); з. №№ 2015152971 (2016); 2016108203 (2016)) позволяют не только выявлять и локализовать нарушения в различных центрах мозга, но и воздействовать на них с целью предотвращения патологического очага.

Литература

1. Воронин Л.Г. Физиология высшей нервной деятельности. – М.: Высшая школа, 1979. – 312 с.
2. Габибов И.М. Межполушарная асимметрия и структурные основы межнейронной интеграции. – Германия: Lambert Academic Publishing, 2013. – 265 с.
3. Мосидзе В.М., Эрохи В. Л. Взаимоотношения полушарий мозга. – Тбилиси: Медицина, 1986. – 160 с.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ АНТИДОТОВ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.Д. Гладких, А.В. Дружков, Н.В. Баландин

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской обл.

Gladkich2007@rambler.ru

Одной из составляющей концепции медицинского обеспечения химической безопасности является наличие научно обоснованной системы разработки и применения медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики химических отравлений. Ведущее место в системе оказания токсикологической помощи населению при острых химических отравлениях принадлежит своевременно проводимой этиоспецифической (антидотной) терапии.

Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших с острой химической травмой, носящей случайный (бытовой, производственный) или преднамеренный характер, включая: криминальное, террористическое использование токсичных веществ. При оценке роли и места антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при

острых химических отравлениях необходимо учитывать ряд обстоятельств, в частности:

- возможность пополнения перечня антидотов как за счет разработки новых, так и за счет расширения показаний к использованию известных фармакологических препаратов (комитетом экспертов ВОЗ по использованию лекарственных средств постоянно уточняется номенклатура антидотов, являющаяся базой для определения государствами своих приоритетов в области их разработки и использования);

- национальные традиции использования антидотов в разных странах, связанные с особенностями разрешительной системы медицинского применения лекарственных средств, наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и пр.;

- антидоты могут быть разработаны лишь для ограниченного числа токсикантов.

К критериям, позволяющим определить перечень токсичных химических веществ, разработка антидотов к которым актуальна в современных условиях, относятся: потенциальная возможность применения токсиканта с полицейскими (средства борьбы с беспорядками) и военными (боевые отравляющие вещества) целями, а также в качестве средств химического терроризма; большие масштабы производства химических соединений и высокая вероятность вовлечения их в качестве источника чрезвычайной ситуации, сопровождающихся формированием групповых и массовых поражений; установленные механизмы токсического действия химических соединений, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия.

В соответствии с этими критериями, к приоритетным токсичным химическим веществам, способным приводить к массовым (групповым) отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов, отнесены: фосфорорганические соединения; продукты горения (оксид углерода и пр.); цианиды (синильная кислота и ее производные); фосгеноподобные вещества; металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка и пр.); отравляющие вещества кожно-резорбтивного действия (иприты); гидразин и его производные; суррогаты алкоголя (метанол, этиленгликоль); психодислептики; наркотики группы опия, опиоиды; вещества раздражающего действия.

В докладе в сравнительном плане обсуждаются перспективные направления разработки инновационных антидотов приоритетных токсикантов за рубежом и в Российской Федерации.

На основании анализа состояния фармацевтического рынка, научно-технологической и производственной базы, с учетом имеющегося экспериментально-технологического обоснования (которое в том или ином объеме выполнено научно-исследовательскими учреждениями) и нормативно-правовых аспектов функционирования системы антидотного обеспечения РФ, к приоритетным направлениям разработки антидотов отнесены экспериментально-клинические исследования, направленные на создание инновационных антидотов (либо адаптацию и лицензирование тех или иных фармакопейных лекарственных средств), в качестве:

- антидотов целевого назначения (прежде всего, антидотов цианидов, веществ раздражающего действия, продуктов горения, опиоидов и суррогатов алкоголя);

- средств купирования критических состояний, угрожающих жизни, безотносительно этиологического фактора и особенностей патогенеза острого отравления (токсический отёк лёгких, токсический судорожный синдром);

- антидотов широкого спектра действия, опосредующих активность за счёт модификации естественных систем метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (на основе модуляторов системы микросомального окисления, стимуляторов процессов конъюгации и пр.);

- средств восстановления и сохранения работоспособности при формировании транзиторных реакций токсического генеза (антихолинергический синдром и пр.).

В заключение доклада обсуждаются ближнесрочные задачи научно-производственного развития системы антидотной терапии в РФ.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ЦИАНИДАМИ

В.Д. Гладких, А.В. Дружков, Н.В. Баландин, В.Ю.Ковтун

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской обл.

Gladkich2007@rambler.ru

Широкое использование синильной кислоты и её производных в различных сферах жизнедеятельности человека обуславливает риск возникновения массовых отравлений цианидами при возможных аварийных ситуациях и террористических актах. В условиях чрезвычайных ситуаций с выбросом цианидов в окружающую среду формируются быстродействующие очаги химического поражения, характеризующиеся одномоментным формированием санитарных потерь, быстрым течением интоксикации и вероятным сроком гибели поражённых смертельными дозами токсиканта в течение

первых 5-60 минут. В этих условиях возрастает значимость своевременного проведения антидотной терапии в очагах химического поражения и на этапах медицинской эвакуации.

В рамках Международной программы химической безопасности ВОЗ (*IPCS*) разработан и рекомендован к применению следующий список антидотов цианидов: амилнитрит, тиосульфат натрия, нитрит натрия, 4-диметиламинофенол, гидроксикобаламин и кобальтовой соли этилендиаминтетраацетата (кобальт-ЭДТА). К профилактическим средствам при возможных отравлениях цианидами в районах тушения пожаров относятся различные лекарственные формы антидотов на основе альфа-кетоглутарата (*A-KG*).

Оказание неотложной помощи при отравлении цианидами рекомендуется начинать с применения метгемоглобинообразователей (амилнитрит, нитрит натрия, диметиламинофенол), затем – переходить на введение глюкозы, тиосульфата натрия, при возможности, – кобальт-ЭДТА.

В разных странах при отравлении цианидами применяют различные антидоты. В Германии предпочтение отдают диметиламинофенолу, в Великобритании – тиосульфату натрия, во Франции и США – гидроксикобаломину. В ряде государств антидоты цианидов включены в комплекты (в частности, *Cyanide Antidote Kit – САК*, *Lilli Kit*, *Taylor Kit*, *Pasadena Kit* и др.) для обеспечения оперативной возможности их преемственного использования. В Российской Федерации в настоящее время возможности антидотной терапии отравлений цианидами ограничиваются использованием тиосульфата натрия и глюкозы.

Изыскание более эффективных и безопасных антидотов цианидов является актуальной задачей, так как, по мнению многих специалистов, существующий набор средств антидотной терапии недостаточно эффективен.

Анализ литературных данных по оценке возможности создания инновационных средств антидотной терапии поражений цианидами свидетельствует, что к экспериментально-теоретически обоснованным направлениям разработки лечебно-профилактических антидотов цианидов относятся исследования:

- препаратов на основе дисульфидов как донаторов серы, которые, в отличие от метгемоглобина (*MtHb*)-образователей, не вызывают выраженных побочных эффектов и поведенческой дезадаптации при достаточно высокой противотиоцианидной активности;

- препаратов на основе предшественников 3-меркаптопирувата (3-МР) – субстратов фермента 3-меркаптопируват/цианид сульфотрансферазы (3-МРСТ),

которые, обладая способностью превращать цианиды в нетоксичные тиоцианаты (роданиды), проявляют выраженную антицианидную активность;

- препаратов на основе *MiHb*-образователей из ряда аминотиолов и аминотиолов как потенциальных пероральных лечебно-профилактических антидотов длительного (не менее 24 часов) действия;

- препаратов на основе производных 2-оксокарбоновых кислот, образующих с цианидами малотоксичные циангидрины.

Определенные перспективы совершенствования антидотной терапии при отравлениях цианидами связывают с разработкой препаратов на основе соединений, сочетающих в своей молекуле различные механизмы антицианидного действия. В плане реализации этого направления рассматривается возможность получения потенциальных антидотов, предусматривающая:

- синтез соединений, в молекуле которых содержались бы одновременно активированная α -кетокислота, серосодержащая кислота, (например, меркаптоуксусная), а в качестве солеобразующего металла – переходный металл, способный к комплексообразованию (например, кобальт);

- использование опыта синтетических исследований в области создания противолучевых препаратов, приведшего к развитию химии аминотиольных соединений, близких к меркаптоэтиламину – так называемых, «скрытых аминотиолов» (тиазолидинов); производных аминотиолтиосерной и аминотиолтиофосфорной кислот и других соединений. Для этого кетокислоту подвергают взаимодействию с аминотиолом (например, цистеином или цистеамином) с образованием тиазолидинов, которые выделяли в виде солей, в том числе кобальтовых.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В.Д. Гладких, А.В. Дружков, Н.В. Баландин

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской обл.

Gladkich2007@rambler.ru

Россия вместе с другими государствами подписала Конвенцию «О запрещении разработки, производства, накопления, применения химического оружия и о его уничтожении», в соответствии с которой отравляющие вещества раздражающего действия (ирританты) отнесены к группе «химических средств борьбы с беспорядками» (ХСББ) – токсичных химикатов, не включенных в конвенционные списки, способных

вызывать раздражение органов чувств или физические расстройства, которые исчезают в течение короткого промежутка времени после прекращения воздействия.

Не нарушая конвенциональных обязательств, иностранные государства могут использовать ХСББ в мирное время при разрешении локальных конфликтов и проведении миротворческих операций, когда применение силы разрешено Советом Безопасности ООН. Помимо военных действий, ирританты представляют потенциальную угрозу возникновения групповых и массовых поражений населения в мирное время в результате аварий на объектах химической промышленности, при разгоне несанкционированных демонстраций, при их использовании в качестве средств химического терроризма.

Для ирритантов характерно принципиально однотипное действие и довольно ограниченный диапазон переносимых концентраций, выше которых возникают транзиторные токсические реакции, требующие использование средств медикаментозной защиты.

В настоящее время антидотов раздражающих веществ в Российской Федерации не производится. Лечебные мероприятия носят в основном симптоматический характер (промывание глаз, носоглотки, ротовой полости водой или 2% водным раствором соды; применение растворов местных анестетиков, назначение противокашлевых средств и пр.).

Несмотря на длительную историю применения раздражающих веществ, патогенетические средства защиты от их поражающего действия практически не разработаны.

Анализ последних достижений в изучении ирритантных и аллогенных эффектов соединений рассматриваемого ряда позволяют наметить экспериментально-теоретические подходы к созданию средств патогенетической терапии поражений веществами раздражающего действия.

Возможные направления разработки антидотов против веществ раздражающего действия, обусловленные особенностями механизма их токсического действия, связаны, прежде всего, с защитой рецепторного аппарата и блокадой выброса биологически активных веществ, индуцирующих воспалительную реакцию. Поиск антидотных средств возможен в рядах:

- блокаторов рецепторов субстанции *P* и рецепторов кальцитонин ген-родственного пептида;
- антагонистов брадикинина и потенциал-зависимых кальциевых каналов;

- высокоселективных антигистаминовых соединений;
- ингибиторов липоксигеназы, циклооксигеназы и тиоловых соединений.

Перспективным направлением защиты от болевого воздействия аллогенов является разработка местноанестезирующих рецептур (на основе пролонгаторов натриевой инактивации K^+ -тока, селективных местных анестетиков, селективных агонистов-антагонистов опиатных рецепторов и пр.).

Рассмотренные выше направления поиска патогенетических средств профилактики и лечения поражений веществами раздражающего действия в определенной мере теоретизированны и носят дискуссионный характер. Однако могут в перспективе оказаться плодотворными при экспериментально-теоретическом обосновании возможности создания лечебно-профилактических антидотов веществ раздражающего действия.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

А.Н. Гребенюк¹, А.В. Миляев², Ю.В. Мирошниченко³

1 – ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»,

2 – ООО «Специальная и медицинская техника»,

3 – ФГБВОУ ВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,

Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

grebenyuk@spmt.ru

Оказание неотложной медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях химической природы является ключевым моментом в спасении их жизни, сохранении здоровья и профессиональной работоспособности.

Порядок оказания медицинской помощи при острых отравлениях химическими веществами в повседневной жизни включает два этапа: первый, осуществляемый в рамках первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощи; второй – стационарный, осуществляемый в центрах (отделениях) острых отравлений, отделениях реанимации и интенсивной терапии, неотложной терапии, терапии многопрофильных медицинских организаций. При различных чрезвычайных ситуациях, включая военные действия, предусмотрено этапное оказание медицинской помощи: в очаге поражения – первая помощь в объеме само- и взаимопомощи, за границами очага – доврачебная помощь, в мобильных медицинских подразделениях и

частях – первая врачебная помощь, в стационарных медицинских учреждениях – специализированная медицинская помощь.

Как в повседневных условиях, так и при развитии чрезвычайных ситуаций, пациентам с острыми отравлениями предусмотрено круглосуточное оказание неотложной медицинской помощи, включающей лечение больных с применением лабораторной химико-токсикологической, клинико-биохимической, инструментальной диагностики, методов реанимации и интенсивной терапии, экстренной детоксикации, реабилитации, а также создание лечебно-оздоровительного режима. Оказание неотложной помощи при острых отравлениях строится на следующих общих принципах: немедленное прекращение поступления токсиканта в организм, включая скорейшую эвакуацию пострадавших из очагов химического поражения; восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма (дыхания, сердечной деятельности и кровообращения); удаление из организма невсосавшегося яда; ускоренное выведение из организма всосавшегося яда; обезвреживание ядов с помощью антидотов (противоядий); патогенетическая и симптоматическая терапия; профилактика и лечение осложнений; восстановительные мероприятия. Особое место в системе оказания неотложной медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях химической природы занимают антидоты – лекарственные препараты, применяемые для противодействия токсическим эффектам конкретного химического вещества. В Номенклатуру Минздрава РФ входят следующие 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. Большинство из этих антидотов также входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, ежегодно утверждаемый Правительством РФ.

Значительная часть современных отечественных антидотов, а также некоторые средства патогенетической и симптоматической терапии отравлений, включены в состав современных аптечек первой помощи (индивидуальных и групповых), сумок медицинских (первой помощи, фельдшера, врача) и комплектов медицинской помощи. Использование этого медицинского имущества позволяет оказать первую помощь пострадавшим при чрезвычайных ситуациях химической природы непосредственно в очаге поражения, доврачебную и первую врачебную помощь – на этапах медицинской эвакуации.

В докладе дана подробная характеристика основных мероприятий неотложной помощи при чрезвычайных ситуациях химической природы, которые осуществляются на этапах первой помощи, доврачебной и первой врачебной помощи, зарегистрированных в РФ антидотов, а также современных комплектов медицинского имущества, которые могут использоваться в очагах химических поражений и на этапах медицинской эвакуации.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ КИНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ МИКРОЦИСТИНОВ В ПРИРОДНЫХ ВОДОЕМАХ

И.К. Журкович¹, Н.Г. Ковров¹, Н.В. Луговкина^{1,2}, Б.Л. Мильман²

1 – ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

2 – ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

zhurkovich@toxicology.ru

Микроцистины – токсичные вторичные метаболиты некоторых видов цианобактерий, обитающих в пресных водах. Они представляют собой циклические гептапептиды с двумя переменными аминокислотами в фиксированных положениях и характерной боковой цепью и обладают гепато-, нейро- и дерматотоксическим действием. В период цветения водорослей, которое дополнительно стимулируется явлением эвтрофикации и сопровождается лизисом клеток, происходит выделение токсинов в окружающую среду. При этом их концентрация в водоемах может превышать безопасный уровень в десятки раз. В связи с этим в настоящее время особое внимание уделяется поиску эффективных технологий очистки воды от микроцистинов.

Цель настоящего исследования заключается в разработке новых физико-химических подходов для оценки безопасности природных водоемов.

В процессе исследования изучена кинетика деградации в деионизованной воде микроцистина LR как наиболее токсичного и распространенного, методом масс-спектрометрии идентифицированы продукты его распада и предложена общая схема наблюдаемых химических превращений. Общая оценка влияния кинетических факторов, формирующих реальные условия в окружающей среде, произведена с помощью модельных растворов четырех микроцистинов (LR, RR, YR и LA). В качестве факторов влияния рассмотрены показатель pH, температура, ионная сила, фотолиз, а также присутствие окислителей и комплексообразующих реагентов. Количественный анализ целевых соединений в испытуемых образцах выполнен методом ультраэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

В результате исследования установлено:

- поведение микроцистина LR в водной среде описывается кинетикой псевдопервого порядка;

- механизм деградации микроцистина LR в воде в присутствии воздуха включает реакции гидролиза гептапептидного цикла и окисления боковой цепи;

- наибольший каталитический эффект при разложении микроцистинов происходит в присутствии окислителей и комплексообразователей; остальные факторы имеют второстепенное значение.

Полученные экспериментальные данные способствуют расширению научных представлений о процессах, протекающих в гидросфере, и могут быть использованы для прогнозирования периода естественной очистки природных водоемов, загрязненных микроцистинами, или в процессе их искусственной детоксикации.

МЕТОДОЛОГИЯ ОБРАБОТКИ ГЕМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ АППАРАТНО-
ПРОГРАММНЫМ КОМПЛЕКСОМ «МЕКОС Ц-2»

С.А. Камшилин, О.В. Полехина, А.С. Пушкин, Н.В. Образцов, Е.Д. Другова
ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и
технологии», г. Москва

dir@gosniokht.ru

В настоящее время в клинико-лабораторной практике широкое распространение получили автоматизированные гематологические программно-аппаратные комплексы семейства «МЕКОС», позволяющие получать количественные характеристики клеточного состава и морфологии крови по большому числу (около 700) морфометрических показателей.

Получаемые показатели количественно отображаются средне-статистическими значениями с учетом стандартных отклонений, однако программное обеспечение комплекса рассчитано на индивидуальную оценку крови обследуемых пациентов и не предусматривает ни средств групповой математической обработки данных, ни способов межгрупповой сравнительной статистической оценки множества показателей. Вместе с тем для решения задач экспериментальной токсикологии важна не только индивидуальная, но и групповая характеристика гематологического статуса.

В ранее проведенных во ФГУП «ГосНИИОХТ» исследованиях нами показана возможность применения АПК «МЕКОС-Ц1» и «МЕКОС-Ц2» в целях экспериментальной токсикологии. Одной из актуальных задач проведения подобных

исследований стала разработка методологии сравнительной групповой статистической оценки эффектов экзогенных воздействий различной природы. При этом важнейшим вопросом является отображение статистически достоверных характеристик крови здоровых животных. Именно этому вопросу посвящено настоящее исследование.

В докладе рассматривается репрезентативный материал, полученный в экспериментах с интактными животными, изучавшимися в разные сезоны года (весна и осень). Целью исследования было выявление сезонных различий в составе и морфологии крови лабораторных крыс с использованием разработанной методологии обработки гематологических данных. В экспериментах использовались клинически здоровые половозрелые белые крысы-самцы с массой тела 180-200 г., содержащиеся в стандартных условиях вивария в течение карантинного периода продолжительностью в 14 суток.

Всего обследовали 32 морфотипа клеток красной и белой крови. Определена доля каждого морфотипа и измерены их диаметр, площадь, фактор формы клеточного ядра и клетки, ядерно-клеточное соотношение. Таким образом, в сравнении оценивалось по 256 гематометрических показателей. Статистический анализ данных морфометрии проводился с использованием методов прикладной статистики.

Алгоритм групповой статистической оценки результатов может быть представлен следующими пошаговыми действиями.

1. Первичное статистическое описание данных по группам животных

На первом этапе для всех групп животных определяются выборочные статистические характеристики – оценка среднего значения исследуемого показателя, оценка выборочной дисперсии, стандартное отклонение, стандартное отклонение арифметического среднего и коэффициент вариации.

2. Анализ равноточности наблюдений

Следующим этапом исследования является анализ равноточности наблюдений в группах животных. Анализ заключается в проверке однородности (равенства) дисперсий во всех группах по статистическим критериям. Анализ проводится раздельно по сериям опытов.

3. Статистический анализ различий средних в сериях опытов

Следующий (третий) этап статистического анализа данных – исследование статистической значимости различий данных внутри каждой серии опытов. Фактически для обследованных групп животных мы выясняем, значимы ли (в статистическом смысле) колебания средних значений исследуемого показателя, полученные для разных

периодов наблюдений, и если значимы – то в какие интервалы времени показатель существенно изменяется. Однородность данных в группах исследуется методом двухфакторного дисперсионного анализа. Первый фактор – животные; второй фактор – сроки наблюдения, включая исходное состояние. Метод позволяет выявить неоднородность данных, обусловленную влиянием временного фактора и индивидуальными различиями животных.

Конкретные данные, представляемые в докладе, демонстрируют ряд достоверных отличий в средних значениях показателей в группах животных разного пола.

Таким образом, полученные при выполнении этой работы результаты позволили сделать статистически обоснованные выводы о наличии колебаний состава и морфологии эритроцитов и лейкоцитов периферической крови здоровых крыс, обусловленные гендерными факторами, что необходимо учитывать при клиническом обследовании пациентов.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОЙ ДОЗЕ ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

А.М. Кармишин

ФГУП «Центральный научно исследовательский институт химии и механики»

Федеральной службы по техническому и экспортному контролю, г. Москва

vaxzk8chif@mail.ru

Одной из актуальных и практически важных задач токсикологии является обоснование безопасных доз токсичных химических веществ. Для понимания хода дальнейших рассуждений ниже приводятся некоторые определения.

Токсичность – качественное понятие (свойство вещества), характеризующее способность химического вещества вызывать у биообъекта негативные (токсические) эффекты поражения;

Опасность – качественное понятие (свойство вещества), характеризующее способность химического вещества вызывать у биообъекта необратимые (в частном случае – летальные) эффекты поражения;

Безопасность – аксиоматическое понятие, не требующее определения и соответствующих количественных характеристик.

Из многочисленных экспериментальных данных известно, что даже при действии физиологически активных веществ (ФАВ) в одной и той же дозе у однотипных биообъектов могут наблюдаться различные токсические (нежелательные)

эффекты. Отсюда следует, что эффекты воздействия являются стохастическими, то есть случайными. Поэтому для количественной оценки между опасным и безопасным воздействием вещества в рассмотрение может быть введена условно безопасная или просто безопасная доза (токсодоза, экспозиционная доза, плотность химического заражения). Исходя из изложенного, дадим строгое определение безопасной токсодозы.

Безопасной называется такая токсодоза D_p , при действии которой вероятность наступления нежелательных, в частном случае летальных, эффектов поражения без оказания медицинской помощи не превосходит заданного (директивно установленного) уровня.

Безопасная токсодоза вещества должна оцениваться при заданной аппликации (пути воздействия) для каждой однотипной группы людей (взрослый здоровый человек, дети, пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями и т.п.) с использованием универсального закона токсичности (зависимости «доза – эффект»). Теоретический метод расчета безопасной токсодозы для конкретного биообъекта, в том числе и для человека (на примере летальных поражений), исходя из беспороговой концепции, как наиболее «жесткой» по сравнению с пороговой с точки зрения обеспечения безопасности, основан на использовании универсального закона токсичности (1) [1 – 3]:

$$P = 0,5 \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{1}{\sqrt{2}\sigma_{\ln D}} \ln \frac{D}{LD_{50}} \right) \right] = 0,5 \left[1 + \operatorname{erf} (\sqrt{k_{\ln D}} \ln T) \right], \quad \sqrt{k_{\ln D}} = \frac{1}{\sqrt{2}\sigma_{\ln D}}, \quad (1)$$

где P – вероятность наступления летальных исходов при действии ФАВ;

D – действующая токсодоза, мг;

LD_{50} – медианное значение случайной величины токсодозы, вызывающей летальные поражения (токсикологическая характеристика вещества), мг;

$\sigma_{\ln D}$ – среднее квадратическое отклонение натурального логарифма случайной величины токсодозы, вызывающей летальные поражения (токсикологическая характеристика вещества), безразм.;

T – действующий токсоеффект по летальным поражениям, безразм. $T = \frac{D}{LD_{50}}$.

Исходя из уравнения (1) токсодоза (экспозиционная доза), вызывающая нежелательные (летальные) эффекты поражения с заданной вероятностью P , рассчитывается следующим образом [1]:

$$D_p = LD_{50} e^{\frac{\operatorname{argerf}(2P-1)}{\sqrt{k_{\ln D}}}}, \quad (2)$$

где $argerf(\eta)$ – функция, обратная интегралу ошибок [2].

Как следует из уравнения (2), для оценки безопасной токсодозы необходимо знать токсикологические характеристики ФАВ, в т.ч. токсичных для человека химикатов, методы прогноза которых и использованием токсикологической теории подобия разработаны в [2].

Литература

1. Кармишин А.М., Киреев В.А. Математические методы фармакологии и токсикологии. Монография. – М.: ВА РХБ защиты, 2005. – 181 с.
2. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. Монография. Изд. 2-ое, перераб. и доп. – М.: ООО «АПР», 2011. – 330 с.
3. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Токсикологические характеристики физиологически активных веществ/ Безопасность в техносфере: науч.-метод. и информ. журн. – 2012. – ISSN 1998-071X. – М.: ООО Научно-издательский дом «ИНФРА–М», 2012. – С. 42–45.

О ЗАМЕЧАТЕЛЬНОМ СВОЙСТВЕ ОДНОЙ ТОКСИКО (ФАРМАКО) КИНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ

А.М. Кармишин

ФГУП «Центральный научно исследовательский институт химии и механики»

Федеральной службы по техническому и экспортному контролю, г. Москва

vaxzk8chif@mail.ru

Кровь является транспортной средой, посредством которой в клетки доставляются питательные вещества и забираются продукты метаболизма, поэтому результат действия любых веществ, попавших в организм биообъекта: эффекты воздействия, время их наступления и длительность сохранения, определяется концентрацией вещества в крови. Отсюда следует, что при моделировании целевых и нежелательных (побочных) эффектов при действия химических веществ необходимо знать характер изменения содержания вещества в крови, который зависит от процессов поступления вещества в кровь, его распределения в организме по различным камерам, метаболизма и биологического выведения вещества из организма в неизменном виде. В зависимости от особенностей протекания этих физических процессов в биоорганизме при моделировании характера изменения концентрации вещества в крови рассматривают однокамерные и многокамерные модели.

Одной из токсико (фармако) кинетических характеристик является площадь под кривой «концентрация в крови – время» AUC [1], которая с физической точки зрения является не чем иным, как интегральной концентрацией вещества в крови

Интегральной концентрацией вещества в крови CT (AUC) [$M \cdot T \cdot L^{-3}$] называется количество вещества в единице объема крови за некоторый интервал времени Δt :

$$CT = \int_t^{t+\Delta t} C(t) dt, \quad (1)$$

При времени от начала поступления вещества в организм биообъекта $t=0$ и интервале $\Delta t=\infty$, будем иметь интегральную концентрацию вещества в крови с момента начала его поступления за время полного выведения из организма:

$$CT = \int_0^{\infty} C(t) dt \quad (2)$$

К настоящему времени доказано одно замечательное свойство интегральной концентрации в крови за время полного выведения вещества из организма: интегральная концентрация в крови за время полного выведения вещества из организма при фиксированной дозе не зависит от времени и динамики поступления вещества в организм и равна константе. В рамках однокамерной модели при мгновенном поступлении некоторой дозы D вещества в кровь его средняя концентрация в крови (с учетом объема крови V_k и константы распределения между кровью и жирами) описывается, как известно, экспоненциальным законом [1, 2]:

$$C(t) = C_0 e^{-\lambda t} = \frac{k_p D}{V_k} e^{-\lambda t}, \text{ ПОЭТОМУ } CT = AUC = c_0 \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} dt = \frac{c_0}{\lambda} = \frac{k_p D}{V_k \lambda} = c_0 \bar{t} = \frac{D}{V_0 \lambda}. \quad (3)$$

Тогда, при произвольной скорости поступления $D \cdot \varphi_D(t')$ [2] за некоторое время τ такого же количества вещества в кровь будем иметь

$$C(t) = \frac{k_p D}{V_k} \int_0^{\tau} e^{-\lambda(t-t')} \varphi_D(t') dt' \text{ И } CT = \frac{k_p D}{V_k} \int_0^{\tau} \int_0^{\infty} e^{-\lambda(t-t')} \varphi_D(t') dt' dt = \frac{k_p D}{V_k \lambda}. \quad (4)$$

Аналогично доказывается это замечательное свойство и для двухкамерной модели. С учетом достижения равновесного состояния содержания вещества в первой и второй камерах за некоторое время t_0 будем иметь

$$CT = \frac{D}{V_k} \int_0^{t_0} \int_0^{\tau} e^{-(\lambda+k_{12})(t-t')} \varphi_D(t') dt' dt + \frac{m_2(t_0)}{V_k} \int_{t_0}^{\infty} \left[\frac{k_{21} e^{k_{21} t_0}}{\lambda - k_{21}} (e^{-k_{21} t} - e^{-(\lambda - k_{21}) t_0 - \lambda t}) + e^{-\lambda(t-t_0)} \right] dt.$$

Выполнив интегрирование, окончательно получим:

$$CT = \frac{(1 - e^{-(k_{12} + \lambda)t_0}) D}{\lambda + k_{12}} \frac{1}{V_k} + \frac{m_2(t_0)}{V_k} \left(\frac{k_{12}}{k_{22}^2} + \frac{1}{\lambda} \right), \quad (5)$$

где k_{12} и k_{21} – постоянные перехода вещества из первой камеры во вторую и из второй в первую соответственно, c^{-1} ;

$m_2(t_0)$ – содержание вещества во второй камере в момент достижения равновесного состояния, г;

λ – постоянная выведения вещества из организма (константа илиминации k_{el}), c^{-1} .

Если в рамках двухкамерной модели положить $k_{12}=k_{21}=0$ и $t_0=\infty$, то приходим к однокамерной модели, что несложно видеть из уравнения (5), последнее подтверждает корректность полученных решений.

Отметим, что доказанное свойство интегральной концентрации может быть полезно при разработке методов прогноза токсичности веществ с использованием теории токсикологического подобия биообъектов [2].

Литература

1. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 192 с.
2. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. Монография. Изд. 2-ое, перераб. и доп. – М.: ООО «АПР», 2011. – 330 с.

УСПЕХИ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ

А.М. Кармишин

ФГУП «Центральный научно исследовательский институт химии и механики»

Федеральной службы по техническому и экспортному контролю, г. Москва

vaxzk8chif@mail.ru

За последние 15 лет в теоретической токсикологии и фармакологии достигнуты значительные успехи. В рамках настоящего сообщения под теоретической понимается раздел токсикологии (фармакологии), занимающийся разработкой теоретических методов оценивания различных эффектов (токсических или терапевтических), возникающих у биообъектов, в том числе и человека, при изолированном или комбинированном действии на них физиологически активных веществ (ФАВ).

Из теоретических и экспериментальных исследований хорошо известно, что результат воздействия ФАВ на биообъекты является случайным. Из этого факта следует важный вывод, что для обратимых эффектов воздействия доза (токсодоза) D ФАВ, вызывающая заданный эффект воздействия, время его наступления t и длительность сохранения τ являются непрерывными случайными величинами. Тогда,

вероятность наступления эффектов воздействия не слабее заданных к требуемому моменту времени t на продолжительность τ не менее заданной в зависимости от действующей дозы (токсодозы) ФАВ, может быть записана следующим образом [1, 2]:

$$P = \int_0^D \int_0^t \int_0^\infty f(\tilde{D}, \tilde{t}, \tilde{\tau}) d\tilde{D} d\tilde{t} d\tilde{\tau}, \quad (1)$$

где $f(\tilde{D}, \tilde{t}, \tilde{\tau})$ – трехмерная логарифмически нормальная плотность распределения коррелированных случайных величин дозы (токсодозы, экспозиционной дозы), вызывающей заданный эффект воздействия \tilde{D} , времени его наступления \tilde{t} и продолжительности сохранения $\tilde{\tau}$, имеющая 9 параметров, которые в терминах токсикологии называются токсикологическими характеристиками вещества.

Для необратимых эффектов воздействия ($\tau=0$) обобщенный факторно–временной закон воздействия (1) принимает вид:

$$P = \int_0^D \int_0^t f(\tilde{D}, \tilde{t}) d\tilde{D} d\tilde{t}, \quad (2)$$

где $f(\tilde{D}, \tilde{t})$ – двумерная пяти параметрическая логарифмически нормальная плотность распределения коррелированных случайных величин дозы (токсодозы, экспозиционной дозы), вызывающей заданный эффект воздействия \tilde{D} и времени его наступления.

Из факторно-временного закона воздействия (2), если не учитывать время наступления рассматриваемых эффектов воздействия, можно прийти к зависимости «доза – эффект», для чего в соотношении (2) необходимо положить $t = \infty$

$$P = \int_0^D f(\tilde{D}) d\tilde{D}, \quad (3)$$

По аналогии при комбинированном действии (одновременном или последовательном) двух веществ вероятность наступления эффектов воздействия не слабее заданных без учета временных характеристик их реализации описывается следующим образом [1, 3]:

$$P = 1 - \int_{D_A}^\infty \int_{D_B}^\infty f(\tilde{D}_A, \tilde{D}_B) d\tilde{D}_A d\tilde{D}_B \quad (4)$$

где $f(\tilde{D}_A, \tilde{D}_B)$ – двумерная логарифмически нормальная плотность распределения коррелированных случайных величин доз веществ A и B , вызывающих заданные эффекты воздействия, имеющая пять параметров (токсикологических характеристик).

Конкретные аналитические выражения рассмотренных законов (1) – (4) приведены в [1–3].

К настоящему времени разработаны методики определения всех токсикологических характеристик (девяти при изолированном и пяти при комбинированном действии) по первичным данным токсикологических экспериментов, в основе которых лежат три метода математической статистики: моментов, наименьших квадратов и максимального правдоподобия. Таким образом, задача теоретического описания изолированного и комбинированного действия ФАВ на биообъекты решена полностью.

Литература

1. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. Монография. Изд. 2-ое, перераб. и доп. – М.: ООО «АПР», 2011. – 330 с.
2. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. К вопросу оценки токсичности химически опасных веществ при чрезвычайных ситуациях химической природы // Химическая и биологическая безопасность. Специальный выпуск, посвященный Федеральной целевой программе «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009 – 2014 годы)». ФМБА. М.: 2012. – 184 с.
3. Кармишин А.М., Киреев В.А. Математические методы фармакологии и токсикологии. Монография. – М.: ВА РХБ защиты, 2005. – 181 с.

КВАЛИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

А.М. Кармишин, Семочкина Е.А., Черных А.О.,

ФГУП «Центральный научно исследовательский институт химии и механики»

Федеральной службы по техническому и экспортному контролю, г. Москва

vaxzk8chif@mail.ru

Химическая безопасность является одной из составляющих промышленной безопасности. Следует отметить крайне неудачные определения понятия «промышленная безопасность» в руководящих документах, так как из них непосредственно не следуют количественные показатели, по которым можно судить о промышленной безопасности на количественном уровне.

В [1] дается более строгое определение промышленной безопасности, под которой понимается состояние промышленного объекта, при котором в процессе его эксплуатации негативное воздействие на персонал, население и окружающую природную среду (ОПС) не превышает заданного (директивно установленного) уровня.

По аналогии, под химической безопасностью Российской Федерации целесообразно понимать состояние промышленности и объектов инфраструктуры, при котором в процессе их эксплуатации (штатной или аварийной) негативное химическое воздействие на персонал, население и ОПС не превышает заданного (директивно установленного) уровня. Так как о безопасности, в том числе и химической, судят по уровню потенциальной или реализованной опасности, то на качественном уровне можно ввести в рассмотрение ее различные уровни:

– низкая (если негативное воздействие на персонал, население и ОПС существенно превосходит заданный или директивно установленный уровень);

– средняя (негативное воздействие на персонал, население и ОПС незначительно превышает заданный уровень);

– высокая (негативное воздействие на персонал, население и ОПС не превышает заданный уровень).

Химическую безопасность (ХБ) необходимо рассматривать на различных уровнях обобщения: промышленный объект; промышленное объединение (холдинг); министерство (ведомство); страна; мировое сообщество в целом. Основываясь на идеях квалиметрии очевидно, что:

– для каждого уровня обобщения должна быть обоснована своя система количественных показателей химической опасности (ХОп), от простейших до наиболее полных и интегральных, которая бы позволяла однозначно судить об уровне безопасности с использованием детерминированных или стохастических методов оценки;

– показатели ХОп более низкого уровня обобщения должны рассматриваться как простые;

– показатели ХОп более высокого уровня ее обобщения должны рассматриваться как более полные по отношению к показателям предыдущего уровня.

Исходя из определения понятия промышленной (химической) безопасности, необходимо рассматривать три взаимосвязанных ее аспекта, которые в настоящее время практически не стыкуются между собой:

– ХОп при штатном (нормальном) функционировании предприятия (промышленности) и объектов инфраструктуры;

– ХОп при авариях на химически опасных объектах;

– антропогенную нагрузку промышленных предприятий на ОПС (экологическая составляющая ХОп).

К настоящему времени с использованием обобщенного факторно-временного закона воздействия обоснованы наиболее полные и интегральные количественные показатели опасности аварий химически опасных объектов, под которыми понимаются количественные показатели, описывающие реализацию поражающего действия аварий в пространстве и времени [2, 3].

Литература

1. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Проблемные вопросы промышленной безопасности // Научно-технические ведомости СПбГПУ – 2013. – №2(178). – СПбГПУ, 2013. – С. 320 - 324.
2. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. Оценка пространственно-временных показателей опасности техногенных аварий. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:// Сб. тр. V всероссийской научно-практической конференции. – СПб.:Изд-во СПбГПУ, 2013. – С. 70 - 77.
3. Кармишин А.М., Киреев В.А. и др. К вопросу о количественных показателях опасности техногенных аварий. // Научно-технические ведомости СПбГПУ. – 2013 – №2 (171).: СПбГПУ, 2013. – С. 281 - 288.
4. Кармишин А.М., Гуменюк В.И. и др. Общие интегральные представления показателей опасности техногенных аварий // Безопасность в техносфере: – 2013. – № 6. – М.: ООО Научно-издательский дом «ИНФРА–М», 2013. – С. 38-45.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ТОКСИНОПРОДУЦИРУЮЩИМИ МИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ГРИБАМИ

Е.Д. Кессених, Е.И. Савельева, Л.К. Густылева

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Современные хроматомасс-спектрометрические технологии, обеспечивающие идентификацию и количественное определение десятков и даже сотен соединений в рамках одного анализа, позволяют исследовать метаболические профили живых систем. Одним из активно развивающихся приложений метаболического профилирования является некультуральная диагностика процессов, обусловленных жизнедеятельностью микроорганизмов. Раннее обнаружение инфекций путем идентификации летучих продуктов жизнедеятельности микроорганизмов является

привлекательным подходом, активно разрабатываемым в биоаналитических исследованиях.

Полупродуктами биосинтеза токсинов являются летучие органические соединения (ЛОС) преимущественно сесквитерпенового ряда. Исследование профиля ЛОС токсинопродуцирующих микромицетов, выявление маркерных ЛОС и разработка методик их быстрого и высокочувствительного обнаружения позволит выявлять инфекции в отсутствие видимых признаков заражения и на ранних стадиях биосинтеза токсинов.

Метаболомика способна в полной мере учитывать фенотипические признаки микроорганизмов, в том числе влияние на их физиологию внешних факторов (состав субстрата, температура, влажность и др.).

В метаболомике микроорганизмов и, в частности, микромицетов рода *Fusarium*, исследованию качественного и количественного состава выделяемых ими ЛОС уделяется значительное внимание ввиду их индикативной роли при обнаружении и дифференциации токсинопродуцирующих грибов. Профиль ЛОС, выделяемых микороорганизмами, привязан к определенным экспериментальным условиям. Этим по-видимому, и объясняется противоречивость литературных данных о составе ЛОС, выделяемых фузариевыми грибами. Наши эксперименты были основаны на пассивном пробоотборе ЛОС методом твердофазной микроэкстракции на микроволокно с фазой карбоксен (carboxene). Отбор проб проводился из равновесного пара при 40°C над живыми токсинопродуцирующими культурами грибов, выращенных в хроматографических виалах в лаборатории микологии ВНИИ Защиты Растений. Методом ГХМС в сочетании с ТФМЭ проведено сравнительное исследование профилей ЛОС токсинопродуцирующих фузариевых грибов шести видов в различные сроки их культивирования на 2-х видах субстратов: зерновом и картофельном. Для достижения воспроизводимости метаболических профилей были подобраны и стандартизированы экспериментальные условия, позволяющие исследовать профили ЛОС *in vivo*. Результаты наших исследований демонстрируют, что компонентный состав ЛОС фузариевых грибов зависит от вида гриба, а также условий культивирования. Общеизвестным маркером продукции трихотеценовых токсинов является триходиен. В результате проведенных экспериментов подтверждена непосредственная связь между количеством выделяемого фузариевыми грибами триходиена и количеством, а также разнообразием выделяемых сесквитерпенов. Для всех исследованных грибов рода *Fusarium* на картофельно-сахарозной среде отмечена

более интенсивная эмиссия ЛОС, включая сесквитерпены и триходиен. Эти результаты согласуются с тем, что образование трихотеценовых микотоксинов (Т-2-токсина и диацетоксисцирпенола) штаммами этих видов грибов на картофельно-сахарозной среде значительно выше, по сравнению с питательными средами, приготовленными на основе зерновой муки. Полный набор выявленных компонентов по всем точкам анализа за весь период культивирования штаммов достигает 117 наименований. Среди них для каждой культуры выявлены неидентифицированные компоненты, установить структуру которых в рамках настоящего исследования пока не удалось. В нашей работе отмечены различия в составе ЛОС и уровне их концентраций в динамике культивирования для грибов *F. langsethiae*, *F. poae*, *F. sibiricum* и *F. sporotrichioides*, выращенных на двух разных субстратах. Штамм *F. langsethiae* характеризуется наиболее широким спектром как биологически активных легколетучих соединений, так и среднелетучих компонентов сесквитерпенового ряда. Выделяемые в процессе жизнедеятельности организмов ЛОС, безусловно, имеют и регуляторные функции. В перспективе совместные исследования химиков и биологов позволят идентифицировать ЛОС, угнетающие рост патогенных микроорганизмов.

СОВРЕМЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА IN VITRO

П.С. Кириленко, В.Б. Попов

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Процесс формирования женских половых клеток – оогенез и сопряженный с ним фолликулогенез – сложный, многокомпонентный процесс, в регуляции которого участвуют многие системы организма. В связи с высоким уровнем индуцированных действием химических агентов репродуктивных нарушений в ходе гаметогенеза и вследствие серьезных последствий этих нарушений (бесплодие, заболевания, ранее наступление менопаузы и т.п.), актуальной проблемой стало изучение чувствительности гамет к действию повреждающих факторов на всех этапах их созревания (оогенез), включая заключительный этап – фолликулогенез. Очень опасным является вмешательство веществ, повреждающих эндокринную функцию фолликулов (endocrine disrupting compounds, EDCs) в период половой незрелости, что приводит к истощению резерва примордиальных фолликулов [2]. В настоящее время активно разрабатываются и апробируются методы культивирования гамет, нацеленные не

только на понимание проблем, связанных с их развитием (межклеточные взаимодействия, роль эндо- и паракринных факторов, темпы пролиферации, апоптоз, генетические и эпигенетические преобразования и т.д.), но и на изучение механизмов нарушения созревания гамет, течения патологических и компенсаторных процессов, выявления мишеней и поиск профилактических мер. Естественными критериями полноценного завершения оогенеза (как и сперматогенеза) является успешное оплодотворение и последующее эмбриональное развитие нового организма, что также является предметом моделирования *in vitro*.

Первые значимые результаты уже получены при изучении опасности табачного дыма на женскую репродуктивную систему с сопоставления результатов эпидемиологических и экспериментальных *in vitro* исследований. Известно, что женское курение способно затруднять зачатие, способствует раннему наступлению менопаузы и даже препятствует успешному проведению репродуктивных технологий [6]. Используя новые подходы в технике культивирования фолликулов со стадии примордиальных фолликулов до антральных фолликулов [7, 11] в культуральную среду вносили концентрации Б(а)П, обнаруженные в ходе IVF у курящих женщин в сыворотке крови и фолликулярной жидкости [6]. Яичники незрелых самок крыс (28 день после рождения) культивировали в среде α -MEM с дополнением ряда, в том числе, гормональных, компонентов. Фолликулы отделяли от ткани, выбирая только определенного размера (80-100 мкм в диаметре) и в конце культивирования определяли изменения площади фолликулов. Концентрация Б(а)П 1,5 нг/мл, найденная в крови курящих женщин, значительно тормозила рост фолликулов (до 37% контрольной величины). Ни один из фолликулов в среде с Б(а)П не достигал преантральной стадии. Несмотря на достаточно четкие результаты, качество развития фолликулов в контроле было невысоким: 44,6% фолликулов не имели признаков пролиферации и только у 46,2% отмечали разрастание клеток *stimulus* и у 9,2% преантральные преобразования. Наблюдать и оценивать влияние токсикантов на более поздние стадии дают способы культивирования преантральных фолликулов практически в течение 12 дней до стадии большого Граафова фолликула, который в условиях *in vitro* может быть овулирован [8, 11]). Большим достоинством культивирования фолликулов на этих стадиях является прохождение ими всего антрального периода созревания и мейотического деления, что позволяет анализировать паракринные взаимоотношения между ооцитом и окружающими его соматическими клетками [9]. В целом, фолликулярный рост на стадиях примордиальных, первичных и вторичных фолликулов является гонадотропин-

зависимым и регулируется факторами, продуцируемыми ооцитом. Это GDF9 – фактор роста и дифференциации, BMP15-костный морфогенетический белок и анти-Мюллеровый гормон–фактор соматического происхождения.

Наиболее распространенными способами культивирования фолликулов отдельно или в составе фрагментов яичников в настоящее время является культивирование в 2D и 3D условиях на поверхности чашек Петри или многолуночных планшетов [1]. Подход не подразумевает сохранения структуры фрагментов ткани, органных эксплантатов, а также клеточных агрегатов во время культивирования.

В последнее время в 2D условиях культивируют преимущественно фрагменты кортикального слоя яичника. Большая часть подобных работ посвящена изучению влияния ростовых факторов на рост фолликулов. В частности, при культивировании кортикального слоя яичника кошек в 24-луночных культуральных планшетах было показано, что добавление в среду для культивирования EGF (эпидермальный фактор роста) повышает выживаемость примордиальных фолликулов в эксплантате [3]. Тем не менее, культивирование в 2D условиях становится все менее популярным и все более популярным становится культивирование в 3D системах.

3D условия были реализованы путем культивирования в системе «висячая капля» [5]: фолликулы помещают в растворы альгината различной концентрации, затем капли с фолликулами полимеризируют в растворе хлорида кальция и культивируют. Полимеризация в гидрогель предотвращает расселение клеток фолликула и способствует сохранению его трехмерной организации. При использовании данной системы было показано, что мелкие преантральные фолликулы в условиях *in vitro* способны к росту (рисунок).



Рисунок. Схема культивирования фолликулов в системе «висячая капля». 1- крышка чашки Петри 60 мм с нанесенными каплями среды объемом 30 мкл (20 капель на крышку); 2 – дно чашки Петри, заполненное средой для создания влажной камеры, препятствующей высыханию капель и изменению осмолярности среды в каплях.

Для изучения фолликулогенеза и культивирования ооцитов были предложены различные модели на животных. На примере культивирования вторичных фолликулов приматов в 3D альгинатной системе было показано, что они способны развиваться до

стадии антрального фолликула [4]. Так же доказано, что жизнедеятельность яйцеклетки зависит от её локального окружения внутри фолликула. Формирование и поддержание связей, способствующих двунаправленным взаимодействиям между ооцитом и клетками гранулезы, является ключом в развитии ооцитов у всех видов животных. Необходимо понимание физиологических потребностей ооцитов при взаимодействии с клетками гранулезы, теки и, возможно, стромы. Имитация внеклеточного матрикса в условиях *in vitro* способствует проникновению питательных веществ, кислорода, гормонов и факторов роста и обмену между фолликулом и культуральной средой, что способствует их росту и дифференцировке [10].

Использование 3D систем культивирования позволяет создавать *in vitro* условия, близкие к условиям *in vivo*, что, в свою очередь, должно способствовать повышению эффективности культивирования овариальных фолликулов. Главной задачей исследователей – это научиться активировать пул покоящихся примордиальных фолликул *in vitro*, а также выявить эндокринные, паракринные и аутокринные факторы, необходимые для роста и созревания первичных фолликулов, что является ключевым доступом к неограниченному источнику зрелых ооцитов для их биомедицинских исследований [3].

Будущие перспективы метода культивирования фрагментов овариальной ткани *in vitro* связывают с внедрением в лабораторную практику новых трехмерных многостадийных технологий, воссоздающих естественные условия, в которых будет доступно формирование зрелых фолликулов, ооциты которых будут пригодны для дальнейшего оплодотворения.

Литература

1. Abakushina E., Morita Y., Kaedei Y. Opportunity for *in vitro* growth of ovarian tissue // *Reprod Domest Anim.* – 2011. – V. 46. – P. 423–427.
2. Cortvrindt R.G., Smitz J. E. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. – 2002. – P. 933–942.
3. Fujihara M., Comizzoli P., Keefer C.L. et al. Epidermal Growth Factor (EGF) Sustains *In Vitro* Primordial Follicle Viability by Enhancing Stromal Cell Proliferation via MAPK and PI3K Pathways in the Prepubertal, but Not Adult Cat Ovary // *Biol. Reprod.* – 2014. – V. 60. – P. 1–10.
4. Matikainen L., Hyypä J., Hyypä H. Automatic detection of buildings from laser scanner data for map updating. – 2001. – V. 34. – P. 218–224.
5. Millet L.J., Gillette M.U. Over a century of neuron culture: from the hanging drop to microfluidic devices // *Yale J. Biol. Med.* – 2012. – V. 85. – P. 501–521.

6. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol.* 2003. – V. 2 (2). – P. 89–98.
7. Obata K, Tsujino H, Yamanaka H, et al. K Expression of neurotrophic factors in the dorsal root ganglion in a rat model of lumbar disc herniation. – 2002. – P. 121–132.
8. Orisaka M., Tajima K., Tsang B.K., Kotsuji F. Oocyte-granulosa-theca cell interactions during preantral follicular development. // *J. Ovarian Res.* – 2009. – V. 2, –P. 9–15.
9. Telfer E.E., McLaughlin M., Ding C., Thong K.J. A two-step serum-free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in the presence of activin. // *Hum. Reprod.* – 2008. – V. 23. – P. 1151–1158.
10. Sun Y., Zupan B., Raaka B.M., et al. TRH-receptor-type-2-deficient mice are euthyroid and exhibit increased depression and reduced anxiety phenotypes // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – №34. – P. 1601–1608.
11. Xu M., West-Farrell E.R., Stouffer R.L., et al. Encapsulated three-dimensional culture supports development of nonhuman primate secondary follicles. *Biol Reprod.* – 2009, – V. 81. –P. 587–594.

ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ КАК ФАКТОР МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.П. Козьяков, Л.А. Могиленкова

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Их относят к многофакторным (мультифакториальным) заболеваниям с наследственной предрасположенностью, которые для своего проявления нуждаются в действии факторов внешней среды [3]. Трансформация клеток, вызывающая развитие онкопатологии, под действием канцерогенных веществ, получила название химического канцерогенеза [3, 5].

Химический канцерогенез – это сложный многоступенчатый процесс образования опухоли, происходящий чаще всего под длительным воздействием канцерогенов, обусловленный индивидуальной реакцией организма вследствие генетического полиморфизма и действия других негенетических факторов. Генетические перестройки под действием канцерогенных агентов возможны как в

соматических, так и в половых клетках. Около 1% генов человека ассоциированы с канцерогенезом.

Химические канцерогены представляют собой обширную группу различных по структуре соединений органической и неорганической природы [5, 7]. Несомненно канцерогенными для человека признаны около сотни химических соединений (полиароматические углеводороды, нитро-аминосоединения, гидразины, тяжелые металлы, некоторые пестициды и лекарственные средства, микотоксины и др.). Они присутствуют в окружающей среде, бытовой химии, в пище, выделяются в процессе промышленного производства или являются продуктами жизнедеятельности живых организмов. По способности связываться с ДНК подразделяются на генотоксические (вызывают мутации ДНК) и негенотоксические (эпигенетические – нарушают процессы метилирования ДНК, структуру хроматина, гистонов, регуляцию транскрипции РНК, а также вызывающие иммуносупрессию, гормональные и другие изменения) канцерогены.

Отсутствие порогов при действии канцерогенов не исключает риск развития злокачественных новообразований (ЗН) после перенесенного острого отравления рядом канцерогенов различной степени тяжести, а также длительного (хронического) низкоуровневого воздействия. Ряд веществ в малых дозах при совместном и сочетанном воздействии с другими факторами (коканцерогены, солнечная инсоляция, радиационное излучение, вирусные онкогены) усиливают канцерогенный эффект. Генетическим базисом онкогенных болезней являются генетически восприимчивые индивидуумы, у которых вероятность реализации патологического процесса зависит от многих факторов риска (различные факторы среды, пол, возраст, образ жизни и т.д.).

Нередко предрасположенность к ряду ЗН наблюдается у людей с определенными генами или сочетанием различных генов. Так, у людей со II (А) группой крови чаще наблюдается рак желудка и кишечника, матки, яичников и молочной железы. Развитие онкопатологии связано с мутациями генов, кодирующих ферменты биотрансформации: CYP 1A (ПАУ, нитрозамины, диоксины), CYP 1A2 (гетероциклические и ароматические амины, афлатоксин и др.), CYP 2A6 (гетероциклические и ароматические амины, ариламины, нитрозамины, пищевые мутагены, афлатоксин, табачный дым), CYP 2E (нитрозодиметиламин, этанол), NAT1 и NAT2 (гетероциклические и ароматические амины, табачный дым, пестициды), EPHX1 (производные эпоксидов), делеция GSTM1 (мышьяк и др.), GSTT1 (мышьяк, бензпирен и др.), GSTP1 (пестициды и др.).

Мишенями канцерогенных агентов также являются протоонкогены (регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток), гены-супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток, гены, участвующие в апоптозе клеток, гены, отвечающие за репарацию ДНК, гены-мутаторы, теломераза. Нарушение этой сложной системы контроля клеточной пролиферации и дифференцировки приводит к неопластическому процессу. Все канцерогены вызывают мутации протоонкогенов и других регуляторных генов. Происходит превращение протоонкогена в клеточный онкоген и образование онкобелков, обладающих повышенной активностью или нарушающих реакции клеток на регуляторные воздействия. По функциональной активности и структурному сходству с элементами сигнальной митогенетической цепочки все онкобелки делят на гомологи факторов роста (*c-sis*, *int-r*, *k-fgt* и др.), гомологи рецепторов к факторам роста (*c-erb B*, *c-erb A* и др.), онкобелки, связанные с работой рецепторов, аналоги G-белка (*c-ras*), протеинкиназные белки (*c-src*, *c-fps*, *c-fes*, *c-abl*, *c-met*), онкобелки, передающие ростовые сигналы на ДНК (*c-fos*, *c-jin*, *c-myc*) [3]. По локализации в клетке различают ядерные (*myc*, *fos*, *myb*), цитоплазматические (*fps*, *mos*, *fms*) и мембранные (*sre*, *abl*, *ras*) онкобелки. Чаще определяют активность онкогенов группы *ras* (HRAS, KRAS2). Известно 10 антионкогенов (генов супрессоров), из которых наиболее изучены гены *p53* и *Rb*. Белок, кодируемый геном *p53*, является центральным компонентом системы, обеспечивающей удаление из организма патологических клеток.

Общеизвестно, что химический канцерогенез сопровождается многообразными генетическими нарушениями, влияющими на состояние иммунной, антиоксидантной, эндокринной и других систем внутреннего гомеостаза, которые имеют своеобразие в зависимости от действующего агента.

Из канцерогенов, используемых при ракетно-космической деятельности, наиболее опасным является несимметричный диметилгидразин (1,1-диметилгидразин – НДМГ) и продукты его деструкции (нитрозодиметиламин и формальдегид), при уничтожении химического оружия – иприт и люизит, статистически значимое увеличение заболеваемости наблюдается и при действии ФОВ (VX). Однако системному изучению предрасположенности и причин развития неогенеза и его предупреждения при работах с данными канцерогенами не уделяется должного внимания.

Показано, что за период производства и применения НДМГ у работающих риск развития опухолей возрос в шесть раз, а смертность увеличилась в 21 раз [2].

Метаболизм НДМГ, вызывающего развитие гормонзависимых ЗН, находится под контролем N-ацетилтрансферазы [4]. Для лиц, имеющих фенотип медленного ацетилирования, низкая скорость N-ацетилирования способствует снижению детоксикации гидразинов в печени, приводя к повышению концентрации реакционноспособных промежуточных продуктов в организме (перекисного окисления липидов), нарушению иммунитета [4, 8]. Генетическими маркерами предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний при работах с НДМГ являются варианты Ile/Val гена CYP1A1, Tyr/His гена EPHX1, комбинации генотипов IleVal/C1C1 генов CYP1A1 и CYP2E1, а также медленный фенотип микросомальной эпоксидгидролазы [1]. Гидразины (ДМГ) приводят к увеличению экспрессии bcl-2, S-100 и Ki-67, активных Т-лимфоцитов (в тимусе), к акцидентальной инволюции тимусной долики, увеличению количество тучных и дендритных клеток в ней, дисбалансу биогенных аминов и др. [6]. То есть имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности разработки алгоритма раннего выявления генетических маркеров онкопатологии при производстве и использовании НДМГ, а также других опасных химических веществ.

Таким образом, при химическом канцерогенезе генетические перестройки значительно опережают морфологические изменения, что важно для диагностики предопухолевых процессов, проведения профотбора и периодических медосмотров персонала опасных химических производств, а также диспансеризации населения. В связи с этим требует решения сложная проблема разработки чувствительных и по возможности специфических методов диагностики предрасположенности к инициации опухолевого процесса при нарушении профилактических мер, имеющих решающее значение в снижении онкозаболеваемости, обусловленной химическими канцерогенами.

Литература

1. Могиленкова Л.А., Филиппова Ю.В., Филиппов В.Л. и др. Развитие психоневрологических нарушений при контакте с опасными химическими веществами // Клиническая больница. – 2013. – № 4 (6). – С. 13–17.
2. Мусийчук Ю.И., Терещенко Г.Ф., Лебедев Г.П. и др. Клинико-эпидемиологическое подтверждение канцерогенной опасности гидразина и 1,1-диметилгидразина для человека // Экологическая химия. 1998. №7(1). С.42-47.
3. Патология в 2-х томах: Учебник / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. – 2010. – 1024 с

4. Пособие по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике острых и хронических интоксикаций и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином / Под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова. – СПб., 2009. – 252с.
5. Селезнева Т.Д., Барсуков В.И. Патологическая физиология. – М.: Эксмо, 2008. – 160 с.
6. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при химическом канцерогенезе, вызванном введением 1,2-диметилгидразина // Морфология. – 2014. – Т. 146, N 5. – С. 35–39.
7. Худолей В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. – С.Пб.: НИИ Химии СПбГУб, 1999. – 419 с.
8. Ra J. Jagadeesan V. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in iron deficiency and effect of carcinogen feeding // Free Radic. Biol. Med. – 1996. – V. 21, N 1. – P.103–108.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Л.Е. Колесников¹, Е.К. Колесников², Ю.Р. Колесникова³ О.Н., Танюхина⁴

1 – ФГБОУ ВО СПбГАУ

2 – СПбГУ

3 – ФГБНУ «ФИЦ Всероссийский институт генетических ресурсов растений
им. Н.И. Вавилова»

4 – ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Моделирование медико-биологических процессов основано на использовании методов математической статистики и средств информационных технологий. На начальных этапах исследования с целью статистического анализа данных эксперимента в пакетах прикладных программ Excel, SPSS, Statistica создается электронная база данных в форме кодировочных таблиц, отражающих количественные связи между переменными опыта и отдельными факторами (год исследования, район обследования, географические особенности местности, заболеваемость и т.п.). На дальнейших этапах работы с целью ранжирования большого массива данных измерений опыта в группы, выявления факторов, влияющих на их вариабельность, используют многомерные

методы статистики: кластерный, дискриминантный, факторный анализ, многомерное шкалирование.

Выявление взаимосвязей между отдельными показателями, например, характеризующих токсиколого-гигиеническое состояние объектов окружающей среды (ОС), осуществляют методами параметрического и непараметрического корреляционного анализа, на основании вычисления коэффициентов корреляции Пирсона (R), Спирмена (Spearman Rank Order Correlations, S) и Кендалла (Kendall Tau Correlations, τ).

Анализ последствий антропогенного воздействия на объекты ОС в динамике ее изменения возможно осуществлять с использованием методов имитационного моделирования. Имитационные модели описывают особенности функционирования отдельных сложных экосистем, включают всю имеющуюся информацию об объекте исследования, и позволяют прогнозировать поведение системы или решать оптимизационные задачи природопользования.

В настоящее время методы имитационного моделирования нами были апробированы в следующих направлениях:

1. Задачи механики, связанные с проблемами экологии ближнего космоса: при исследовании динамики техногенных нано- и микрочастиц в околоземном космическом пространстве; изучении динамики техногенных заряженных частиц высокой энергии в магнитном и электрическом полях околоземного космического пространства; исследования, направленные на разработку экологически безопасных космических систем, а также космических средств, обеспечивающих реализацию экологически безопасных концепций освоения ближнего космоса (Колесников Е.К., Чернов С.В., 2004).

2. Задачи механики, связанные с экологией биологических сообществ: построены имитационные модели, отражающие поведение биологических частиц широкого спектра, в частности, для аэрогенных инфекций (Колесников Л.Е., Власова Э.А, Колесников Е.К., 2001).

Данные модели могут быть использованы при решении теоретических и прикладных задач биологии и медицины, связанных с проблемами распространения инфекционного и неинфекционного начала различного генеза.

Для описания динамики переменных инфекционного процесса нами была сформулирована система из пяти дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dX_c}{dt} = K_{p,c}(X_p, X_n)X_p - D_c X_c - K_{c,oc} X_c \\ \frac{dX_{oc}}{dt} = K_{c,oc} X_c - D_{oc} X_{oc} - K_{oc,bc} X_{oc} \\ \frac{dX_{bc}}{dt} = K_{oc,bc}(X_n)X_{oc} - D_{bc} X_{bc} - K_{bc,p} X_{bc} \\ \frac{dX_p}{dt} = K_{bc,p} X_{bc} - (D_p^e + D_p^i) X_p \\ \frac{dX_n}{dt} = (D_p^e + D_p^i) X_p \end{cases} \quad (1)$$

Применительно к исследованию процессов распространения частиц инфекционного начала, в выражении (1) первое уравнение отражает динамику изменения числа вирусных частиц в воздухе, обусловленного процессами производства вирионов, в частности, пустулами, смертности вирионов, оседания. Скорости указанных процессов определяются, соответственно, коэффициентами $K_{p,c}$; D_c ; $K_{c,oc}$.

Второе уравнение описывает динамику изменения числа вирионов, попавших на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, обусловленного процессами оседания вирусных частиц из воздуха, смертности вирионов и их внедрения. Скорости указанных процессов определяются коэффициентами $K_{c,oc}$; D_{oc} ; $K_{oc,bc}$.

Третье уравнение характеризует изменение числа попавших в организм человека вирионов в результате процессов внедрения осевших вирионов, смертности внедрившихся вирионов и формирования в процессе патогенеза пустул (пятен, визикул, папул). Скорости отмеченных процессов определяются коэффициентами $K_{oc,bc}$; D_{bc} ; $K_{bc,p}$.

Четвертым уравнением описывается динамика изменения числа пустул (пятен, визикул, папул), обусловленного процессами преобразования внедрившихся вирионов в клетках и формирования пустул (пятен, визикул, папул), смертности пустул (пятен, визикул, папул), связанной с воздействием лекарственных средств и естественного отмирания. Скорости этих процессов определяются коэффициентами $K_{bc,p}$; D_p^i ; D_p^e .

Пятое уравнение отражает динамику изменения числа некрозов, остающихся на поверхности кожи после естественного отмирания пустул (пятен, визикул, папул), а также после их гибели, обусловленной воздействием лекарственных средств.

Для практической реализации имитационной модели разработаны методики определения биологического загрязнения воздуха, а также методика расчета скорости оседания инфекционных структур из воздуха.

Для численного решения указанной системы уравнений использовалась вычислительная процедура, основанная на разностном методе Рунге-Кутты-Мерсона 4-го порядка, реализованная в расчетной программе для РС.

Скорость нарастания различных типов патогенеза, связанных с развитием болезнетворных организмов, характеризуется средневременными переменными инфекционного процесса $C_{\Delta t}$ с использованием формулы (2), основным элементом

которой является определение площади под кривой:
$$C_{\Delta t} = \frac{\int_{T_1}^{T_h} f(x) dx}{(T_h - T_1)} \quad (2)$$

где: T_1 – время первого обследования;

T_h – время последнего обследования;

$f(x)$ – функция, характеризующая изменение переменной инфекционного процесса. Функция $f(x)$ может быть найдена посредством регрессионного анализа. Величина определенного интеграла может рассчитываться с использованием процедуры вычисления определенных интегралов математического пакета MATHCAD.

Площадь под кривой развития болезни определяется с использованием формулы трапеций. В этом случае средневременное развитие болезни определяется

согласно выражению (3):
$$C_{\Delta t} = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta t_i \frac{[C(t_i) + C(t_{i+1})]}{2(t_n - t_1)}, \quad (3)$$

где: n – число учетов;

Δt_i – промежуток времени между (i) -м и $(i+1)$ -м учетами;

$C(t_i)$ – значение функции C при (i) -м учете;

$C(t_{i+1})$ – значение C при $(i+1)$ -м учете.

Интенсивность нарастания болезни r с течением времени t может быть получена из регрессионного уравнения вида:
$$\ln Q = \bar{Q} - r(\ln t - \ln \bar{t}) \quad (4)$$

где: Q – показатель биотического потенциала патогена, например, число пятен на коже в случае инфекционной сыпи в момент времени t .

Влияние природно-климатических факторов на заболеваемость населения изучают на основе разработки системы метеопатологического прогноза. Для каждого элемента погоды вычисляют индекс (e) и суммарный индекс погоды (E). Подобранный суммарный индекс погоды с достаточно высоким коэффициентом корреляции, переходят к созданию математической модели, в частности вида: $Y = a + bE$,

где Y – ожидаемое развитие болезни;

E – суммарный индекс погоды,

a , b – постоянные величины, вычисляемые по способу наименьших квадратов на основании фактических данных о заболеваемости населения и метеоусловиях за годы исследования.

ЖИДКИЕ РАКЕТНЫЕ ТОПЛИВА: КОНТРОЛЬ И ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ

А.Д. Кондратьев¹, Т.В. Королева²

1 – ФГУП «Центр эксплуатации объектов наземной космической
инфраструктуры», г. Москва

2 – Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва
monitoring@russian.space

Обеспечение экологической безопасности является важной составляющей в развитии ракетно-космической деятельности. Для Российской Федерации особая актуальность этой задачи обусловлена наличием большого числа сухопутных районов падения отделяющихся частей ракет-носителей и использованием в ракетах-носителях жидких топлив, в том числе высокотоксичных. В качестве жидких ракетных топлив в Российской Федерации применяются два типа компонентов: несимметричный диметилгидразин (горючее) и азотный тетраоксид (окислитель), а также керосин (горючее) и жидкий кислород (окислитель).

Несимметричный диметилгидразин (НДМГ, $(\text{CH}_3)_2\text{N}_2\text{H}_2$) – высокотоксичное вещество первого класса опасности (по ГОСТ 12.1.007-76). В результате экспериментальных исследований установлено, что при попадании НДМГ в почву происходит его испарение в атмосферу и сорбция почвенными частицами. Основная доля НДМГ, удерживаемого почвой, в первые несколько суток претерпевает окислительную трансформацию, продуктами которой являются: диметиламин, диметилгидразон, формальдегида, метилгидразин, триметилгидразин, N-нитрозодиметиламин, 1-метил-1,2,4-триазол, диметилгидразид муравьиной кислоты, 1,5,5-триметилформазан, 1-метил-1,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин, N,N-диметиламиногуанидин и ряд других (Родин И.А. и др., 2009; Kenessov V. et al., 2008). Экспериментальными исследованиями установлено, что большинство продуктов трансформации (за исключением нитрозодиметиламина) обладают существенно меньшей токсичностью по сравнению с самим НДМГ (Смоленков А.Д. и др., 2013).

Азотный тетраоксид представляет собой равновесную смесь окислов азота – NO_2 (2-й класс опасности) и N_2O_4 (3-й класс опасности). Поступая в свободном состоянии в атмосферу, тетраоксид азота при взаимодействии с атмосферной влагой образует азотную и азотистую кислоту и может вызывать подкисление атмосферных осадков. При его поступлении в почву образуются нитраты и нитриты.

Керосин Т-1 относится к малоопасным веществам (4-й класс опасности), он

практически не растворим в воде и легко испаряется. Взаимодействие техногенных углеводородов с почвенной массой приводит к активным изменениям в химическом составе, свойствах и структуре почв. Керосин оказывает негативное воздействие на почвенную микробиоту и фитоценоз загрязненных участков.

В настоящее время при оценке возможных последствий воздействия компонентов ракетного топлива на окружающую среду объектов наземной космической инфраструктуры (позиционных районов космодромов и районов падения отделяющихся частей ракет-носителей) используются санитарно-гигиенические нормативы. Такой подход не вызывает сомнений при нормировании воздействия промышленных объектов позиционного района космодрома, где работает большое количество персонала, часть из которого временно там проживает. Но для районов падения отделяющихся частей ракет-носителей применение существующего принципа санитарно-гигиенического нормирования, на наш взгляд, нецелесообразно ввиду того, что там отсутствует постоянно проживающее население, а доля сельхозугодий достаточно мала. Кроме того, высокая летучесть и реакционная способность компонентов ракетного топлива, а также способность природных экосистем к самоочищению, как правило, не дают возможности длительного существования ракетного топлива в природных экосистемах.

С учетом сложившегося положения предлагается применять иной подход к экологическому нормированию на территориях районов падения отделяющихся частей ракет-носителей, который основан на недопущении нарушения функционирования природных экосистем. Для этой цели предполагается установить следующие нормативы:

- лимиты на временное размещение фрагментов отделяющихся частей ракет-носителей и долю фрагментов, подлежащую в последующем обязательному вывозу;
- нормативы предельно допустимых (критических) нагрузок загрязняющих веществ (компонентов ракетных топлив и продуктов их трансформации и сгорания) на экосистемы районов падения.

Предложенные нормативы должны быть разработаны с учетом природных особенностей районов падения отделяющихся частей ракет-носителей, а также в соответствии с биологическими показателями состояния окружающей среды, в том числе видов и групп растений, животных и других организмов, используемых как индикаторы качества окружающей среды. Кроме того, необходимо внесение дополнений в существующие санитарно-гигиенические нормативы с учетом того, что в

межпусковой период в районах падения отделяющихся частей ракет-носителей возможно временное пребывание местных жителей, промысляющих охотой, сбором дикоросов и выпасом домашнего скота.

РАЗРАБОТКА НАБОРА ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПРАЙМЕРОВ И
ФЛУОРЕСЦЕНТНО-МЕЧЕНОГО ЗОНДА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ВИРУСА ОМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ МЕТОДОМ ОТ-ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

А.С. Краева, Е.Н. Антонова, И.С. Бердинских, А.В. Бабкин, И.С. Кравцов

ФГУП «Научный центр «Сигнал», г. Москва

a.kraeva23@gmail.com

За последние годы наблюдается резкое увеличение числа эпидемий трансмиссивных арбовирусных заболеваний. Большинство этих заболеваний ранее считались управляемыми, или же не рассматривались с точки зрения угрозы эпидемиологического распространения [1]. Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) – природно-очаговое заболевание, распространяемое клещами и характерное для регионов Западной Сибири. Возбудитель ОГЛ является РНК вирусом семейства *Flaviviridae*, вызывающим лихорадку, сопровождающуюся системным геморрагическим синдромом с преимущественным поражением почек. На ранних стадиях диагностика ОГЛ затруднена из-за отсутствия специфических симптомов. В успешной борьбе с возбудителями природно-очаговых инфекций, в том числе и ОГЛ, ключевым моментом является мониторинг и своевременная идентификация вируса в биологических образцах из окружающей среды, членистоногих и тканей человека. Наиболее быстрыми и эффективными для этих целей являются молекулярные методы детекции, основанные на обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). ОТ-ПЦР с использованием технологии TaqMan позволяет в режиме реального времени идентифицировать последовательности с точностью до одного нуклеотида [2], что делает данный метод идеальным для высокоспецифичной детекции вирусной РНК.

В данном исследовании на основании анализа генома штаммов вируса ОГЛ найдены наиболее консервативные участки генома в пределах вида, локализованные в области генов, кодирующих неструктурный белок (NS5) и белок капсида (Е). Для идентификации возбудителя методом ОТ-ПЦР к выбранным консервативным последовательностям было подобрано 6 наборов праймеров и зондов. Методом сравнительного анализа из 6 наборов праймеров и зондов был выбран один,

отвечающий требованиям наибольшей чувствительности в пробных тестах ОТ-ПЦР. На этом этапе в качестве генетического материала использовали набор соответствующих сегментов генома вируса ОГЛ в виде ДНК-копий, синтезированные *de novo*.

Эффективность выбранного набора диагностических олигонуклеотидов была также подтверждена на РНК штаммов вируса ОГЛ, выделенных из разных источников. Вероятность выявления возбудителя составила 0,98. Оценку специфичности олигонуклеотидных праймеров и зонда проводили с использованием геномного материала близкородственных вирусов клещевого энцефалита, Лангат, Люпинг-Илл и болезни Кьясанурского леса, а также вирусов восточного, западного и венесуэльского энцефалита лошадей, вируса Чикунгунья и возбудителей риккетсиозов. Отрицательные результаты ОТ-ПЦР анализа с каждым из вышеперечисленных образцов, а также положительные результаты с геномным материалом ОГЛ, позволили оценить специфичность набора по использованной выборке, которая составила 100 %.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о возможности использования разработанных праймеров и зонда для идентификации РНК вируса ОГЛ методом TaqMan ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Литература

1. Gubler DJ // Archives of Medical Res. – 2002. – V. 33 – P. 330-342.
2. Kutyaev I. et al // J. Nucl. Acid Res. – 2000. – V. 28. – N 2. P. – 655-661.

ЦИФРОВАЯ БИНОКУЛЯРНАЯ ПУПИЛЛОМЕТРИЯ КАК МЕТОД СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКИ УПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ СРЕДИ РАБОТАЮЩИХ НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТАХ

А.Л. Куцало, М.В. Цимбал, Н.В. Штейнберг

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

kutsalospb@yandex.ru

Объективной реальностью современной ситуации является возросший риск возникновения экстремальных ситуаций антропогенного характера, обусловленный действием как химических, так, возможно, и наркотических факторов, вызывающих патологические состояния у персонала, обслуживающего ряд особо опасных промышленных предприятий. Поэтому задача разработки и применения современных экспресс-методов диагностики патологических состояний у работников является весьма актуальной. Рассматриваемые экспресс-методы должны удовлетворять требованиям применимости для массовых медицинских обследований, быть простыми в методическом исполнении, быть высоко чувствительными и специфичными.

Получение автоматизированного заключения должно быть гарантировано через минимальное время после начала обследования.

С этой целью предлагается использовать автоматизированную бинокулярную цифровую пупиллометрию как метод скрининг-диагностики употребления наркотиков у работающих на потенциально опасных объектах.

Аппаратным средством для проведения пупиллометрических обследований является разработанный во ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России комплекс скрининговой регистрации одновременной бинокулярной зрачковой реакции на световой стимул цифровой для оценки функционального состояния организма КСРЗРц-01, зарегистрированный в органах Росздравнадзора. Предлагаемый метод пупиллометрии для скрининг-диагностики наркотического воздействия, с использованием КСРЗРц-01, обладает высокой пропускной способностью и оперативностью (время обследования пациента на комплексе КСРЗРц-01 – не более 3-5 минут), неинвазивностью, методически несложен, не требует отбора биоматериалов.

Сущность метода пупиллометрии заключается в одномоментном количественном измерении амплитудных, временных и скоростных параметров пупиллометрии, адекватно описывающих зрачковую реакцию с обоих глаз на световой стимул, и в выдаче автоматизированного заключения об отнесении обследуемого к группе риска по употреблению наркотических средств, в случае выявления выраженных отклонений параметров зрачковой реакции от возрастной или индивидуальной нормы. Указанное является основанием для отстранения обследуемого от работы и направления его на дополнительное углубленное обследование.

Отнесение обследуемого к группе риска по употреблению наркотических веществ происходит согласно решающим правилам в результате регистрации амплитудно-временных параметров зрачковых реакций обоих глаз обследуемого с автоматическим вычислением с помощью компьютера значений дискриминантных функций (точность диагностики по решающим правилам состояния опиатной интоксикации и абстиненции составляет не менее 95%).

Конкретными задачами пупиллометрического обследования являются: предварительный медицинский контроль с целью выявления при приеме на работу лиц, относящихся к группе риска по употреблению наркотических средств, и предсменный медицинский контроль с целью отказа в допуске к работе лиц с выраженными пупиллометрическими отклонениями, характерными для наркотического воздействия. При предварительных пупиллометрических обследованиях автоматизированное

заключение выдается на основании сравнения полученных результатов с референтными нормами параметров пупиллометрии. Кроме того, при первичном обследовании формируются индивидуальные нормы параметров пупиллометрии у каждого работающего, которые в дальнейшем используются для контроля его функционального состояния. Основной целью предсменных обследований является оценка функционального состояния, выявление ранних признаков общесоматических заболеваний, признаков наркотического воздействия, а также других расстройств, снижающих профессиональную работоспособность.

Таким образом, метод пупиллометрии с использованием цифрового бинокулярного пупиллометрического комплекса КСРЗРц-01 весьма перспективен для скрининг-диагностики наркотического воздействия у лиц, работающих на особо опасных предприятиях.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЭКСПЕРТИЗА ПРОФПРИГОДНОСТИ ПЕРСОНАЛА ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ, КУРИРУЕМЫХ ФМБА РОССИИ

Т. И. Ледовская, И.А. Литвинова

ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр» ФМБА России, г. Волгоград

ymc.fmba@mail.ru

Разработан алгоритм обследования, проведена динамическая оценка заболеваемости и анализ профессиональной пригодности лиц из числа персонала, обеспечивающего процесс работ с токсичными химикатами (ТХ) преимущественно нейротропного действия на химически опасном объекте (ХОО). Полученные данные позволяют исключить вредное воздействие токсикантов на организм персонала указанных объектов. Персонал химически опасных объектов в процессе работы может контактировать с комплексом вредных и опасных производственных факторов: контакт с химическими веществами, воздействие средств индивидуальной защиты, психо-эмоциональное напряжение при выполнении опасных работ, вынужденная рабочая поза, физическое перенапряжение и другие факторы.

Контроль состояния здоровья персонала указанных объектов может осуществляться при ежедневных до- и послесменных медицинских осмотрах, ежегодных периодических медицинских осмотрах, стационарных обследованиях в медицинских учреждениях системы ФМБА России и в профпатологическом отделении ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России с последующим проведением экспертизы в Центре

профпатологии по проблемам воздействия на организм человека особо вредных химических факторов и отдаленных последствий их воздействия (г. Волгоград).

Основная нагрузка при работе с комплексом вредных и опасных производственных факторов приходится на центральную и периферическую нервную системы, систему кровообращения, гепатобилиарный аппарат, водно-солевой обмен.

При обнаружении изменений в состоянии здоровья работники предприятий направлялись на углубленное обследование в Центр профпатологии для решения вопросов уточнения характера и выраженности изменений и экспертизы профпригодности. Апробация алгоритма стационарного обследования работников позволяет объективно оценить состояние здоровья и провести экспертизу профпригодности персонала, включающую исследования:

1. центральной и периферической нервной системы (ДСБ ЦА, ЭЭГ, электронеймиография, консультация невролога, психолога, психиатра);
2. сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ, холтеровское мониторирование ЧСС, АД и ЭКГ, УЗИ почек, УЗИ артерий и вен нижних конечностей, консультация окулиста, хирурга);
3. гепатобилиарной системы (УЗИ органов брюшной полости);
4. биохимических показателей (ОАК, ОАМ, сахар крови, холестерин, общий белок, креатинин крови, остаточный азот, мочевины, V_i , печеночные пробы, АлАт, АсАт, ПТИ, холинэстераза, щелочная фосфатаза, ГГТП, амилаза крови)
5. проведение дополнительных исследований по показаниям (флюорография, спирометрия, УЗИ МПС и предстательной железы, ПСА, ТТГ, T_4 , свобод., консультация оториноларинголога, уролога, эндокринолога, дерматолога).

Анализ результатов обследования в профпатологическом отделении ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России в 2014 году у 70 работников выявил 175 заболеваний. Первое место по частоте выявления принадлежало болезням системы кровообращения (34 случая). Данная нозологическая группа представлена ишемической болезнью сердца (ИБС), кардиосклерозом (5,0%), гипертонической болезнью I степени (65,5%), гипертонической болезнью III степени (1,0%), гипертонической болезнью II степени (5,3%), нарушением ритма сердца (4,2%), и пролапса митрального клапана (13,4%), варикозным расширением вен нижних конечностей (5,6%). Болезни эндокринной системы составили 15 случаев и были представлены ожирением (48,8%), дислипидемией (23,3%), узловой гиперплазией щитовидной железы (14%) нарушением толерантности к углеводам (4,7%), сахарным диабетом II типа (3,7%) и узловым зобом (1,5%). Болезни

органов пищеварения составили 12 заболеваний (хронический гастрит – 28,6%, язвенная болезнь 12 перстной кишки – 16,7%, хронический холецистит – 14,3%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – 9,5%, желчекаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром по 7,1%, эрозивный гастрит – 4,8% и единичные случаи дуоденита и пародонтита). Болезни нервной системы (8 случаев) представлены расстройством вегетативной (автономной) нервной системы (75%), и единичными случаями вегетативной дисфункции и дисциркуляторной энцефалопатии. Практически здоровыми были признаны 3 человека.

Анализ результатов обследования в профпатологическом отделении ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России в 2015 году выявил у 88 работников 248 заболеваний. Первое место по частоте выявления принадлежало болезням органов пищеварения (60 случаев). Данная нозологическая группа представлена хроническим холециститом – 2,5%, хроническим гастритом – 55%, язвенной болезнью 12-ти перстной кишки – 10%, гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью – 8,3%, дискинезией желче-выводящих путей – 32,9%, жировым гепатозом – 5%, желчнокаменной болезнью – 1,3%. Выявлены единичные случаи хронического гепатита. Болезни системы кровообращения составили 32 заболевания. В данной нозологической группе фиксировались ИБС (3,5%), нарушения сердечного ритма (12,2%), артериальная гипертензия II (15,7%), артериальная гипертензия I (37,3%), артериальная гипертензия III (1,6%), пролапс митрального клапана (25,8%), и варикозное расширение вен нижних конечностей (3,9 %). Среди болезней эндокринной системы (29 случаев) фиксировалось ожирение (58,6%), дислипидемия (17,2%), нетоксический узловой зоб (13,8%), аутоиммунный тиреоидит (6,9 %) и единичный случай инсулиннезависимого сахарного диабета. Болезни нервной системы (9 случаев) представлены расстройством вегетативной нервной системы. Практически здоровыми были признаны 11 человек.

Анализ результатов обследования в профпатологическом отделении ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России в 2016 года выявил у 17 работников 75 заболеваний. Первое место по частоте выявления принадлежало болезням системы кровообращения (8 заболеваний). Данная нозологическая группа представлена гипертонической болезнью I степени (50,4%) гипертонической болезнью II степени (6,7%), ИБС (1,7%), нарушением ритма сердца (26,7 %), пролапса митрального клапана (13,5%) и единичными случаями гипертонической болезни III степени. Болезни органов пищеварения составили 5 случаев (хронический гастрит, язвенная болезнь 12 перстной кишки, хронический панкреатит, эрозивный гастрит, жировой гепатоз). Болезней нервной системы

зафиксировано не было. Практически здоровым был признан 1 человек. Для проведения экспертизы в Центр профпатологии по проблемам воздействия на организм человека особо вредных химических факторов и отдаленных последствий их воздействия было направлено:

- в 2014 году – 73 экспертных дела. Доля лиц, пригодных к данному виду профессиональной деятельности, составила 38,1% (28 человек), лица, у которых имеются медицинские противопоказания – 46,4% (34 человек), пациенты, вызванные на госпитализацию для уточнения диагноза – 15,5% (11 человек);

- в 2015 году – 216 экспертных дел. Доля лиц, пригодных к данному виду профессиональной деятельности, составила 55,5% (120 человек), лица, у которых имеются медицинские противопоказания – 20,8% (45 человек), пациенты, вызванные на госпитализацию для уточнения диагноза – 23,6% (51 человек);

- в 2016 году – 126 экспертных дел. Доля лиц, пригодных к данному виду профессиональной деятельности, составила 67,5% (85 человек), лица, у которых имеются медицинские противопоказания – 16,7% (21 человек), пациенты, вызванные на госпитализацию для уточнения диагноза – 15,8% (20 человек).

Учитывая эффективность применения алгоритма обследования персонала химически опасных объектов при контакте с промышленными токсикантами, предлагаем провести его оценку и внедрение в другие Центры профпатологии, что позволит исключить и предотвратить повреждающее действие химического и других неблагоприятных факторов и увеличить арсенал средств нормализации функционального состояния центральной и периферической нервной системы, системы кровообращения и гепатобилиарного аппарата у работников химически опасных объектов.

ПРОБЛЕМА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ ТЕРМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ ГОРЮЧИХ И ВЗРЫВЧАТЫХ ВЕЩЕСТВ

Д. В. Лёзов, П. А. Малыхин

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства
обороны РФ, г. Санкт-Петербург

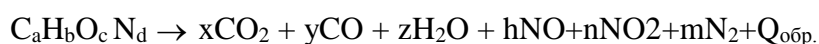
lyo-denis@yandex.ru

Первые упоминания о приготовлении порохов и взрывчатых веществ появились еще во времена алхимиков (2-4 века н.э.), когда они не до конца осознавали всех свойств и характеристик данных химических веществ.

Многие их изобретения дошли и до нашего времени. Черный порох придумал и впервые получил китайский алхимик Тао Хунцзин, смешав калиевую селитру, уголь и серу (соотношение 15:3:2). Несмотря на имеющиеся недостатки данного вида пороха, он применяется до сих пор.

В настоящее время существует большое количество видов и модификаций взрывчатых и горючих веществ. Для укомплектования снарядов, артиллерийских ствольных систем, гильз для огнестрельного оружия, в ракетных двигателях на твёрдом топливе и системах залпового огня в России, КНР и странах НАТО используется бездымный порох. Данный вид пороха является коллоидной системой, основной компонент которой – нитроклетчатка, нелетучее вещество [2]. Он значительно эффективнее своего предшественника (черный порох). Бездымный порох обладает значительной прочностью и способностью устойчиво без разрушения гореть при высоких давлениях (десятки и сотни Мн/м² (сотни и тысячи (кгс/см²)). Первый из бездымных порохов – пироксилиновый порох – был изобретён в 1884 г. французским инженером Ж. Вьелем. Кроме порохов используются смесевые твердые ракетные топлива, которые при умеренном удельном импульсе и максимальном давлении сгорания сохраняют работоспособность практически бесконечно, если оберегать их от влаги и перепадов температуры. Среди взрывчатых веществ используются: тротил, тетрил, ТЭН, гексоген, октоген. Данные взрывчатые вещества и смеси являются штатными веществами и используются в большинстве стран мира.

В ходе выстрела из орудия ближнего и дальнего боя, систем залпового огня, взрыва гранаты и других боеприпасов происходит быстропротекающая химическая реакция. Взрыв характеризуется чрезвычайно быстрым физико-химическим превращением системы, в результате чего её потенциальная энергия переходит в механическую работу. Горение можно определить как самораспространяющийся гетерогенный направленный процесс с ярко выраженной зоной химической реакции [2]. Основными продуктами горения являются азот, оксиды азота, углекислый и угарный газ, вода (пар):



Полный состав продуктов достаточно сложен, и составляет до 20 и более компонентов [1].

Из всех химических компонентов, упомянутых выше, самыми опасными являются оксиды азота, углекислый газ и угарный газ, которые приводят к отравлению в закрытых помещениях (заводы, склады), тактических укреплениях (дзоты, зоты,

бункера), подводных лодках, боевой технике (танках, БМП, БТР и т.д.). Действие токсичных продуктов термолита на организм человека может стать причиной развития отека легких, который проявляется развитием дыхательной недостаточности.

Для решения проблемы обеспечения химической безопасности при работах со смесевыми твердыми ракетными топливами, порохами, взрывчатыми и горючими веществами, перед специалистами стоит задача разработки и внедрения совершенно новых химических соединений, а так же усовершенствование уже полученных и исследованных однокомпонентных и многокомпонентных веществ. Необходимо решить проблемы со стабилизацией характеристик горючих и взрывчатых веществ: время горения, разложения, скорость, объем выделившихся продуктов горения, экологический фактор.

Одним из возможных решений данной проблемы является введение в их химический состав флегматизаторов, например парафина или высокоплавкого полиэтиленового воска (Тпл.=103-110°C) [3]. Данные соединения способны понизить вышеперечисленные характеристики и, как следствие, понизить количество образующихся токсических продуктов термолита горючих и взрывчатых веществ.

Литература

1. Лоскутова Л.А. и др. // Химическая физика взрывчатых систем. – СПбГТИ: СПб, 2001. – 107 с.
2. Лоскутова Л.А. и др. // Скорость горения конденсированных систем. – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2007. – 23 с.
3. Патент РФ № 2012100995/05, 11.01.2012. Даутов Р.Т., Дюжева В.Н., Литвиненко В.А., Мацевич Б.В., Шин К., Яжук А.П. Флегматизированное взрывчатое вещество и способ его сухой флегматизации. // Патент России № 2514946. 2014. Бюл. № 13.

ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДПОСЫЛОК И ПУТЕЙ СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТУР ДЛЯ ЧАСТИЧНОЙ И ПОЛНОЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ

А.В. Макаров, О.В. Чубарь, И.В. Лагода

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

avm-12k@inbox.ru

Несмотря на усилия международного сообщества в области ограничения и прекращения разработки и применения химического и биологического оружия,

проблема их применения в настоящее время остается. Последние факты применения отравляющих веществ были зафиксированы в токийском метро и на Ближнем Востоке (Сирия), а факт специально спланированной рассылки жизнеспособных спор сибирской язвы (США) отдельными лицами, вызвали случаи заражения людей. Техногенные аварии и катастрофы также влекут за собой заражение людей, оказавшихся в очагах заражения.

В этих условиях актуальной остается необходимость разработки средств дегазации и дезинфекции, предназначенных для использования в очагах химического и биологического заражения в рамках мероприятий по их ликвидации. Одной из наиболее сложных задач является разработка эффективных и безопасных составов для частичной и полной санитарной обработки зараженных людей, оказавшихся в очаге заражения.

Оптимальным с тактической и экономической точки зрения является разработка рецептур, позволяющих проводить специальную обработку объектов, загрязненных различными видами агентов химической и биологической природы. Из этого положения исходит первый принцип необходимости их разработки – универсальность.

В данном аспекте наиболее возможным представляется создание бифункциональных составов, эффективных при контаминации как различными типами химических токсикантов, так и представителями различных таксономических групп микроорганизмов.

Кроме того, при разработке таких составов важно учитывать такие подходы как: отсутствие токсического действия на организм при попадании рецептуры внутрь, отсутствие раздражающего действия на кожу, длительность и удобство хранения и транспортировки, экономическая доступность, простота и быстрота приготовления рецептуры.

В процессе исследований важно учитывать, что использование рецептур, состоящих из нескольких компонентов в готовом к применению виде, связана с определенными сложностями: высокая стоимость, снижение сроков хранения, сложность транспортировки, невозможность корректировки концентрации рабочего раствора применительно к различным объектам, условия внешней среды и т.д. Кроме того, при использовании рецептуры в отношении различных химических токсикантов и представителей различных таксономических групп микроорганизмов может возникнуть ситуация, когда оптимальное соотношение компонентов в рабочем

растворе может существенно различаться.

Исходя из этого, целесообразнее разрабатывать рецептуры, предусматривающие возможность раздельное хранение компонентов в чистом или концентрированном виде, с возможностью приготовления составов различного назначения. При этом, в случае необходимости, возможно использование отдельных компонентов для иных целей обработки, в частности, для профилактической и заключительной дезинфекции в очагах естественно возникающих инфекционных заболеваний. Это позволило бы применить принцип использования технологий двойного назначения, что весьма важно и с экономической точки зрения.

СТАНДАРТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.М. Малов, В.К. Сибиряков

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

malexmish@rambler.ru

Несмотря широкий спектр биохимических и физиологических нарушений в организме человека, как результат действия неорганических токсикантов, например, таких токсичных металлов (ТМ) как свинец, кадмий, ртуть, основным диагностическим признаком отравления остается величина концентрации этих токсикантов в биологических средах организма, чаще всего в крови и моче. Эти данные остаются самыми надежными ориентирами при патогенетическом подходе в диагностике и лечении отравлений. В зарубежной исследовательской и медицинской практике существует определение пороговых концентраций ТМ в биосредах человека на основе [1]. У российской токсикологов нет однозначных критериев допустимых значений концентраций ТМ в биосредах, отечественные токсикологи зачастую ориентируются на так называемые референтные значения содержания того или иного токсиканта в крови или моче в зависимости от возраста и социального статуса пациента.

Независимо от этого перед токсикологами стоит вопрос о надежных и достаточно точных методах определения содержания токсикантов в биосредах. Эти методы в подавляющей части являются относительными, т.е. предполагают наличие стандартного (контрольного) материала для сопоставления получаемых данных со стандартными. За рубежом, в научных исследованиях и в медицинской практике неременным условием аналитического процесса и представления результатов анализов является отсылка к сертифицированному стандартному материалу, стандартному образцу (СО), которые представлены там в широком ассортименте как

производителей, так и самих продуктов. В отечественной аналитической практике такие сведения, как правило, отсутствуют и прежде всего в силу отсутствия собственных СО. Шесть СО, содержащих ТМ, внесенных в Госреестр Росстандарта РФ, разработанных во ФГБУН ИТ ФМБА России совместно с УНИИМ, практически всё, чем располагает отечественная аналитика в этой области. Но и эти образцы дальше опытных партий в практику отечественной токсикологии не вошли, хотя как показывает опыт разработки референтных материалов, являющихся основой СО, имеется настоятельная потребность в таких продуктах.

При создании референтного материала состава мочи, содержащей ртуть и кадмий, было обнаружено статистически значимое отличие результатов анализа этих биосред на содержание ТМ в зависимости от аттестованного метода анализа. При этом были использованы атомно-абсорбционный метод с электротермической атомизацией, атомно-абсорбционный метод «холодного пара», плазменная масс-спектрометрия, метод инверсионной вольтамперометрии.

По мнению авторов, причина расхождения в результатах анализов состоит в том, что при аттестации методов использованы водные растворы ТМ, тогда как матрица биосреды и форма, в которой находится ТМ, могут играть существенную роль в процессе измерения. [2, 3].

Оценивая сложившуюся ситуация в стране со стандартизацией токсикологических исследований в части использования СО состава биологических сред, содержащих ТМ, следует сделать два вывода: во-первых, необходимо разработать и наладить в стране производство СО состава биосред, содержащих ТМ; во-вторых, осуществлять аттестацию методов анализа и аккредитацию аналитических лабораторий на основе корректности определения аналита в биологических средах, содержащих ТМ.

Литература

1. Robert R. Lauwerys and Perrine Hoet. Industrial Chemic Exposure: guidelines for biological monitoring – 3rd ed. Lewis Publishers. Boca Raton London New York Washington, D.C. – 2001. – P. 318.
2. Иваненко А.А. и др. Прямое определение кадмия в крови и плазме человека методом атомной абсорбции в ЭТА // Тез. докл. на II Всероссийской конференции «Аналитические приборы». – СПб., 2005. – С. 245–246.
3. Иваненко Н.Б., Соловьев Н.Д., Иваненко А.А., Москвин Л.Н. Определение химических форм микроэлементов в биологических объектах // Аналитика и контроль. – 2012. – Т.16, № 2.– С. 108–112.

МЕТОДИКА АНАЛИЗА КОМОРБИДНОСТИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ,
РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ И ОПАСНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

И.Л. Мызников^{1, 2}, В.В. Довгуша¹, Л.И. Устименко³, Н.Н. Бурцев⁴, А.В. Милошевский⁵

1 – ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных
проблем», г. Санкт-Петербург,

2 – Морской медицинский журнал, г. Санкт-Петербург,

3 – Отдел (военно-врачебной экспертизы, Североморск) филиала №1 ФГКУ «Главный
центр военно-врачебной экспертизы» Минобороны РФ, г. Североморск

4 – Медицинская служба Северного флота, г. Североморск,

5 – ФГКУ «1469 Военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны РФ,
г. Североморск

myznikov@nm.ru

Практически во всех случаях причиной признания заболевания профессионально обусловленным («профессиональным») становится сочетанная и комбинированная патология. Оно и объяснимо. В организме все связано, ни одна система органов не работает изолированно, именно слаженность происходящих процессов поддерживает оптимальные функциональные образы состояний.

Патология также не бывает «рафинированной», она формируется не изолированно, а, как правило, в процесс вовлекаются различные органы и системы органов, формируя сложное явление болезни. Описать его можно в рамках концепции коморбидности¹. Так как оценка вероятности сопутствующих заболеваний позволяет сформировать индивидуальный подход к оценке здоровья работника, корректировать программы диспансеризации и реабилитации работников вредных (опасных) производств, что требует разработки информационной базы, которая бы позволила просчитывать риски здоровью человека с подобными условиями труда. Перспективным направлением может стать разработанная нами методика для специалистов Военно-морского флота. Её содержание и эффективность представлена нами в ряде научных рецензируемых изданий [1-3, 5, 7, 9-10]. Она также докладывалась на Пленуме научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды в 2013 и 2014 годах при различной патологии [4, 6, 8].

¹ Коморбидность (лат. со - вместе, morbus - болезнь) — это наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Этот термин в 1970 году ввел в оборот профессор Йельского университета (штат Коннектикут) Alvan Feinstein, клинический эпидемиолог, вложив в это понятие наличие дополнительной клинической картины, помимо основного заболевания, и всегда отличающейся от него.

Для обобщенной оценки сложности диагноза мы ввели в научный оборот величину, рассчитываемую как отношение количества основных диагнозов заболеваний к количеству всех диагностированных болезней, сопутствующих в исследуемой популяции лиц, и обозначаемую нами числом коморбидности (см. графу 6 таблицы). «Число коморбидности» («ЧК») – это отношение сопутствующих заболеваний, приходящихся на выделенное одно основное в исследованной когорте наблюдений. Например, для IV класса «ЧК»=4,62 (см. табл.).

В таблице, заимствованной из [10] мы демонстрируем систематизацию патологии на основе нашего подхода, рассчитанную по массиву свидетельств о болезни, составленных по результатам обследования с последующим освидетельствованием подводников. Это позволило нам вскрыть структуру основной и сопутствующей патологии, отнесенной к разным классам МКБ-10.

Таблица – Распространенность коморбидности у офицеров и мичманов, проходивших службу по контракту в экипажах атомной подводной лодки

Класс заболевания по МКБ-10	Количество диагнозов				«ЧК»	Встречаемость класса как сопутствующего заболевания	
	встречаемость класса как основного диагноза		общее число сопутствующих заболеваний			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8
I	5	2,04	5	0,53	1,0	1	0,11
II	6	2,45	20	2,12	3,33	14	1,48
III	1	0,41	4	0,42	4,0	1	0,11
IV	47	19,18	217	22,96	4,62	129	13,65
V	16	6,53	52	5,5	3,25	-	-
VI	6	2,45	32	3,39	5,33	52	5,5
VII	10	4,08	18	1,9	1,8	74	7,83
VIII	3	1,22	7	0,74	2,33	14	1,48
IX	78	31,84	368	38,94	4,72	149	15,77
X	2	0,82	7	0,74	3,5	36	3,81
XI	15	6,12	37	3,92	2,47	212	22,43
XII	13	5,31	33	3,49	2,54	16	1,69
XIII	24	9,8	85	8,99	3,54	179	18,94
XIV	5	2,04	19	2,01	3,8	46	4,87
XV	-	-	-	-	-	-	-
XVI	-	-	-	-	-	-	-
XVII	2	0,82	8	0,85	4,0	11	1,16
XIX	12	4,9	33	3,49	2,75	11	1,16
ВСЕГО	245	100	945	100	3,86	945	100

Наш подход радикально отличается от того, которым пользуются другие исследователи, учитывающие только основной диагноз без сопутствующего букета патологии.

Наличие различных, выделяемых в литературе форм коморбидности (транссиндромальная, транснозологическая, хронологическая), не исключает, а наоборот, требуют разработки методологии рассмотрения основной и сопутствующей патологии на основе вероятностной модели.

В рассматриваемом нами подходе коморбидность позволяет оценивать влияние вида деятельности на риски и темп утраты здоровья. Ведь, отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности влечет за собой некоторые пробелы и в клинической практике, экспертной работе. Предлагаемый нами подход решает эту задачу.

Рассмотрим вероятностные модели проявления коморбидности на примере заболеваний, отнесённых IV и IX классам МКБ -10 (таблица).

На 47 случаев основных заболеваний по IV классу пришлось 217 случаев сопутствующих заболеваний: 2 – по II классу, 28 – по IV классу, 6 – по VI классу, 15 – по VII классу, 5 – по VIII, 38 – по IX, 6 – по X классу, 50 – по XI классу, 5 – по XII, 49 – по XIII классу, 11 – по XIV классу, одно – по XVII классу и одно – по XIX классу. Полученную статистику необходимо выразить абстрактным вектором. Здесь мы предлагаем ввести понятие «профиль коморбидности» («ПК», – пропись установленным порядком обозначения классификации и математической символики основного заболевания и вероятности не связанного с другими события сопутствующего заболевания, отнесённого к одному из выявленных классов болезней) и форму его записи: основное заболевание и вектор сопутствующих заболеваний с вероятностью встречаемости последнего относительно основного; запись завершать указанием редакции пересмотра международной классификации болезней, по которой она произведена:

$$\begin{aligned} \text{ПК} = \text{IV класс} \{ & 0,04 \cdot \text{II} + 0,6 \cdot \text{IV} + 0,13 \cdot \text{VI} + 0,32 \cdot \text{VII} + 0,11 \cdot \text{VIII} + \\ & + 0,81 \cdot \text{IX} + 0,13 \cdot \text{X} + 1,06 \cdot \text{XI} + 0,11 \cdot \text{XII} + 1,04 \cdot \text{XIII} + 0,23 \cdot \text{XIV} + \\ & + 0,02 \cdot \text{XVII} + 0,02 \cdot \text{XIX} \}; \text{МКБ-10} \end{aligned}$$

На основе этой прописи можно дать комплексную клинико-экспертную оценку состояния здоровья, под которой мы понимаем основанный на результатах расширенного полноценного обследования прогноз динамики течения имеющихся заболеваний с учетом их взаимного отягощения при соблюдении врачебных

рекомендаций в условиях конкретной профессиональной деятельности на ближайшую перспективу. Как первый шаг практического применения методики - оценка группы экспертных работников, а в дальнейшем, - по мере накопления числа наблюдений, - выход и на индивидуальный прогноз, а, следовательно, и на индивидуальную реабилитационную программу.

Подобная клинико-экспертная оценка состояния здоровья позволяет рассчитать вероятности того или иного профиля коморбидности. Например, вероятность полного профиля («all») для основного заболевания, отнесенного к IV классу, составляет $P(\text{all}) = 1,29 \cdot 10^{-10}$, вероятность сочетания других, наиболее часто упоминаемых сопутствующих заболеваний при основном, отнесенном к IV классу МКБ-10, представлены ниже:

$$P_1(\text{IV класс; IX+XI}) = 0,8586;$$

$$P_2(\text{IV класс; IX+XIII}) = 0,1352;$$

$$P_3(\text{IV класс; IX+XI+XIII}) = 0,8929;$$

$$P_4(\text{IV класс; IV+IX+XI+XIII}) = 0,5358.$$

Из этого следует, что при основном заболевании, отнесённом в исследованной когорте к IV классу, сопутствующие заболевания по другим классам в их сочетаниях могут встречаться с вероятностью P_1 в 85,86 %; P_2 – 13,52 %, P_3 – 89,29 %, P_4 – 53,58%.

Аналогично составим пропись для IX класса МКБ-10:

$$\begin{aligned} \text{«ПК»} = \text{IX класс} \{ & 0,05 \cdot \text{II} + 0,73 \cdot \text{IV} + 0,32 \cdot \text{VI} + 0,28 \cdot \text{VII} + 0,08 \cdot \text{VIII} + \\ & + 0,83 \cdot \text{IX} + 0,17 \cdot \text{X} + 1,01 \cdot \text{XI} + 0,06 \cdot \text{XII} + 0,85 \cdot \text{XIII} + 0,24 \cdot \text{XIV} + \\ & + 0,05 \cdot \text{XVII} + 0,04 \cdot \text{XIX} \}; \text{МКБ-10} \end{aligned}$$

$$P(\text{IX класс; all}) = 9,13 \cdot 10^{-10};$$

$$P_1(\text{IX класс; IX+XI}) = 0,8383;$$

$$P_2(\text{IX класс; IX+XIII}) = 0,1445;$$

$$P_3(\text{IX класс; IX+XI+XIII}) = 0,7126;$$

$$P_4(\text{IX класс; IV+IX+XI+XIII}) = 0,5202.$$

На этой методической основе мы предлагаем рассматривать сочетание основного заболевания с сопутствующим при вероятности 0,4 и более как неслучайную коморбидность, от 0,7 до 0,95 – как взаимосвязанную патологию, а при 0,95 и более - как конкурирующую патологию. Это позволяет увидеть формирование профессионально обусловленной патологии, а также в клинических исследованиях формировать группы не с отдельной «рафинированной» патологией, делая коморбидность критерием исключения, а рассматривать патологический процесс

системно. В нашем примере для IV класса конкурирующей в качестве основной будет патология из классов XI и XIII с коэффициентами вероятности 1,06 и 1,04; взаимосвязанной – из IX класса с коэффициентом 0,81; неслучайной – из IV класса с коэффициентом 0,6.

Данный подход открывает широкие перспективы к моделированию патологических процессов, он также может быть эффективно применён в регистрах различной профессионально обусловленной патологии.

Литература

1. Милошевский А.В., Мызников И.Л. // Особенности коморбидности у летного состава Северного флота, дисквалифицированного по состоянию здоровья //Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 54 – 58.
2. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья военнослужащих-женщин на Северном флоте. // Военно-медицинский журнал. – 2013. – №9. – С. 59 – 64.
3. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм плавсостава Северного флота. // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2013. – № 2. – С. 13 – 20.
4. Мызников И. Л. и др. Особенности коморбидности у военнослужащих, проходящих службу в составе экипажа атомной подводной лодки, при заболеваниях, отнесенных к классу IV МКБ - 10. // Сборник материалов Пленума научного совета Р Ф по экологии человека и гигиене окружающей среды «Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем», Москва, 12-13 декабря 2013 года. – С. 253 – 255.
5. Мызников И.Л. и др. Оценка коморбидности вероятностной моделью. // Физиология и медицина. Высокие технологии, теория, практика. Т.1. // Сборник статей Пятой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине», 22-23 мая 2014 года, Россия // Под ред. А.П.Кудинов, Б.В. Крылов. – СПб: Изд-во Политехн. ун-та, 2014. – С. 81 – 85.
6. Мызников И.Л. и др. Коморбидность у женщин, проходящих военную службу по контракту на Европейском Севере // Сборник материалов Пленума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды «Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем», Москва, 12-13 декабря 2013 года. – М.: Минздрав РФ. – С. 255 - 257.
7. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья и коморбидность у женщин, проходящих службу по контракту на Европейском Севере // Медицина труда и промышленная

экология – 2015. – № 6. – С. 38 – 42.

8. Мызников И.Л. и др. Заболеваемость и коморбидность при болезнях системы кровообращения у моряков Северного флота. // Сборник материалов Пленума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ «Комплексное воздействие факторов окружающей среды и образа жизни на здоровье населения: диагностика, коррекция, профилактика», Москва, 11-12 декабря 2014 года / Под ред. Ю.А.Рахманина. – Москва: Минздрав РФ. – С. 266 – 268.

9. Мызников И.Л. и др. Военно-врачебная экспертиза призывников и её качество. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – №3. – С.32 – 36.

10. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у моряков в экипажах подводной лодки // Морской медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С.4-12.

МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ СТАНДАРТ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

И.Л. Мызников¹, А.Ю. Токарев¹, Д.О. Белогорцев¹, С.В. Протасов², Н.А. Егоров²

1 – ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем», г. Санкт-Петербург,

2 – ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

myznikov@nm.ru

Объективная и многосторонняя оценка результатов нагрузочного функционального физического тестирования обеспечивает полноту информации о функциональном состоянии испытуемого, его физиологических резервах и возможностях формирования приспособительных реакций как до-, так и в период нагрузочного тестирования, а также после него (постнагрузочный и восстановительный периоды) [1, 6, 8] (схема).

Схема – Структура теста

1 этап	2 этап	3 этап	4 этап
Предстартовый период	Физическая функциональная нагрузка	Постнагрузочный период	Восстановительный период

Оценка этого тестирования может предполагать собой несколько уровней (таблица):

1-й уровень: оценка индивидуального теста (при тестировании одного испытуемого);

2-й уровень: оценка группового тестирования;

3-й уровень: системное моделирование результатов группового тестирования (3.1 – системное моделирование полученных результатов; 3.2 – формирование обучающих матриц параметров и прогнозирование (индивидуальное и групповое) по результатам группового тестирования).

Таблица – Структура модульной ёмкости анализа

№	Объём получения научной (диагностической) информации	уровни			
		1-й	2-й	3-й	
				3.1	3.2
1	Оценка текущего клинического и функционального состояния испытуемого, предшествующего началу самого тестирования	+	+	+	+
2	Оценка индикативных показателей, предусмотренных стандартом клинического (функционального) тестирования по оценке клинической безопасности и функциональной эффективности	+	+		
3	Расчёт производных и комплексных величин (индексов)	+	+		
4	Вариабельность параметра у испытуемого на этапах исследования)	+	+		
5	Оценка различий учитываемых параметров на этапах измерений (сопряжённые пары наблюдений)	+	+	+	
6	Оценка динамики по показателям цепных коэффициентов (темп роста / снижения)	+	+		
7	Внутригрупповая неоднородность (вариабельность параметра в группе на этапах исследования)		+	+	
8	Оценка вклада факторов в дисперсию показателей (дисперсионный анализ, регрессионный, метод главных компонент)		+	+	
9	Моделирование сопряжённости изменений параметров и их темпа изменения (корреляционный анализ)		+	+	
10	Информационное моделирование			+	+
11	Формирование обучающих матриц (условие: при формировании массивов данных необходимого объёма)			+	+
12	Факторный анализ		+	+	
13	Дискриминантный анализ, этапные регрессионные модели с оптимизацией управляемых переменных		+	+	+
14	Матричная алгебра (марковские модели) и сетевые методики (графы, нейронные сети, безмасштабные сети)			+	+

Примечание + – проведение исследования

Подобный подход позволит учитывать предстартовые состояния испытуемого (пациента), что важно при интерпретации полученных результатов, ведь хорошо

известно, что в состоянии утомления и переутомления часто происходят парадоксальные реакции, иногда фиксируется гиперреагирование, возникают некоторые клинические симптомы, что может стать причиной неправильного толкования результатов функционального физического тестирования, ошибочной регистрации параметров [6, 9].

Расчёт производных и комплексных величин позволяет объединить воедино группу параметров, отражающих тот или иной механизм, активирующийся при самой нагрузке и (или) в восстановительный период, так как индикаторы не всегда одновременно достигают своих максимумов и минимумов [6].

Вариабельность параметра на этапах исследования косвенно отражает течение приспособительных реакций в изначально неоднородной группе [4, 6].

Цепные коэффициенты и темп прироста / снижения отражает активность и реактивность организма [6], позволяют снизить внутригрупповую дисперсию в малых выборках за счет сопряжённости парных наблюдений [2, 3].

Дисперсионный анализ количественно выражает выявленные изменения, регрессионная модель позволяет оптимизировать схему взаимодействия параметров в формировании приспособительных реакций на изучаемом этапе наблюдения [7], факторная модель выстраивает пространство взаимодействующих факторов в формировании общей дисперсии эксперимента, позволяет выделить «вес» (вклад) каждого учтённого параметра [2, 3, 7].

Корреляционный анализ предшествует информационной модели, которая может быть реализована как в энтропии Шеннона, так и в энтропии Больцмана [4, 5].

Построение обучающих матриц открывает путь к прогнозированию функциональных состояний у испытуемых в пределах учтённых условий.

Подобный стандарт обработки результатов тестирования позволяет качественно извлечь полный объём научной информации из учтенных параметров и подойти к рассмотрению материалов системно.

Литература

1. Довгуша В.В., Мызников И.Л. Отдых на этапах учебно-боевой деятельности подводников: Пособие для врачей ВМФ. – СПб.: ООО «Пресс-Сервис», 2010. – 224 с.
2. Мызников И.Л. Методика проведения однофакторного дисперсионного анализа с преобразованием исходных величин в относительные // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1992. – № 4. – С. 26 – 27.

3. Мызников И.Л. Методика проведения многофакторного дисперсионного анализа с преобразованием величин в относительные // Морской медицинский журнал. – 1994. – № 1. – С.38 – 40.
4. Мызников И.Л. Динамика процессов адаптации личного состава экипажей подводных лодок по данным вероятностных подходов: автореф. дис. канд.мед.наук. – СПб.: ВМедА. – 1997. – 23 с.
5. Мызников И.Л. Методика контроля за функциональным состоянием моряков. Диагностика уровня здоровья по параметрам белой крови: Пособие для врачей / Ю.А. Паюсов, Б.А. Мик. – Мурманск: Изд-во «Север», 2008. – 40 с.
6. Мызников И.Л. и др. Методика контроля за функциональным состоянием моряков. Диагностические индексы и физиологические нагрузочные тесты: Пособие для врачей / Под. общ. ред. И.Л. Мызникова. – Мурманск: Изд-во «Север», 2008. – 128 с.
7. Мызников И.Л., Щербина Ф.А. Влияние вахтовой организации труда на параметры центральной гемодинамики и постоянный потенциал головного мозга // Физиология человека. – 2005. – Т.31, № 2. – С. 58 – 68.
8. Спортивная медицина: национальное руководство / Под ред. С.П. Миронова, Б. А. Поляева, Г. А. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1184 с.
9. Чурилов В.К. и др. Влияние исходной функциональной активности на адаптационные реакции организма лётчика при стандартной велоэргометрической нагрузке // Военно-медицинский журнал. – 2007, № 3. – С. 43 – 49.

ЗНАЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ
ХИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В СИСТЕМЕ ХИМИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ю.Н. Остапенко, П.Г. Рожков, В.И. Казачков, В.В.Зайковский, В.А.Маткевич
ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России, г. Москва

rtiac@mail.ru

Чрезвычайные ситуации (ЧС) химического происхождения являются одной из постоянных проблем здравоохранения. При этом задачи, возникающие перед службами, призванными экстренно реагировать на такие ситуации, оказываются общими для всех стран. Многие химические вещества (ХВ), используемые в сфере производства могут быть причиной массовых химических отравлений. В числе причин

также следует иметь в виду яды, используемые с целью химического терроризма, вызывающие массовые бытовые отравления. Российский и международный опыт свидетельствуют о том, что химические инциденты (ХИ) могут приобретать трансграничный характер, охватывая не только одну страну.

Особенностью ЧС химической природы часто является сложность идентификации токсического агента и, соответственно, принять грамотное решение по ликвидации медицинских последствий ЧС. Это требует разработки и проведения комплекса мероприятий медицинского и административного характера, обеспечивающих экстренную информацию, мониторинг ситуации, координацию мер по оценке риска химического токсического воздействия, клинической картины поражения, необходимых медицинских и организационных действий, для ликвидации медицинских последствий чрезвычайной ситуации.

Эффективность мероприятий во многом зависит от наличия, доступности и возможности быстрого получения специальной информации, позволяющей оценить степень риска для здоровья, идентифицировать токсичное вещество, определить необходимые лечебно-эвакуационные, профилактические мероприятия и другие важные для ХИ сведения. Для обеспечения быстрого получения такой информации необходимо иметь соответствующие специализированные токсикологические системы и программы. По нашему мнению, структура информационного обеспечения по массовым химическим отравлениям должна содержать банк данных по токсичным химическим и биологическим веществам, банк химических прецедентов, программы регистрации, оценки клинической картины поражения и анализа случая, объединенных в систему, которая должна быть разработана по единой унифицированной схеме с учетом особенностей и специфики токсического воздействия, что позволит адекватно оценить ситуацию, провести последующий анализ проведенных мероприятий.

В связи с этим возникает необходимость гармонизации понятий и терминологии, используемых при ликвидации медицинских последствий ЧС химического происхождения, методы записи и подготовки отчетов, накапливать данные об авариях в единую для всей страны базу. В этом плане нам представляется целесообразным использовать имеющийся опыт НПТЦ ФМБА России, наработанный при создании компьютерных токсикологических систем, в том числе адаптированных к специфике техногенных химических аварий.

Для того, чтобы такая система работала, необходимо эффективное взаимодействие различных звеньев цепи, составляющей неотъемлемый комплекс

медицинских и немедицинских учреждений, ведомств, участвующих в ликвидации последствий ЧС. Сюда следует отнести, прежде всего, медицинские ведомства и учреждения, относящиеся к ведению Минздрава России, такие как ФМБА России и находящиеся в подчинении Агентства научные и лечебные учреждения, ВЦМК «Защита», а также медицинские организации муниципального уровня – территориальные центры медицины катастроф, центры острых отравлений.

Кроме того, важная роль отводится подразделениям МЧС и ГО, центрам Роспотребнадзора. Взаимодействие должно начинаться, прежде всего, с обязательного оповещения головного учреждения, возможно, по типу центра управления кризисными ситуациями МЧС с последующей экстренной передачей информации, необходимой для оценки токсикологической опасности и принятия решений, компетентным учреждениям, таким как Научно-практический токсикологический центр и токсикологическому центру ФМБА России, центру Роспотребнадзора и др., роль и место которых в таких ситуациях должны быть установлены соответствующими директивными документами. Примером такого подхода является созданная в рамках ЕС Система информации о крупных промышленных ЧС при Европейской комиссии, содержащая данные, полученные из других информационных систем (The European Commission's Major Accident Reporting System [MARS]). Общее количество таких ЧС, относящихся к крупным, около 9000.

Также создана программа взаимодействия двух проектов, направленных на улучшение мер по реагированию на серьезные трансграничные угрозы здоровью населения вследствие воздействия ХВ. Это проект по организации европейской сети экстренного реагирования на химические ЧС (ECHEMNET), а также проект системы оповещения, доклада и наблюдения за химической угрозой здоровью населения (ASHT).

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОФЛЮИДНЫХ И МЕЗОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.В. Петрова

ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

stacychem.spb@yandex.ru

Наряду с традиционными подходами к химико-аналитическим исследованиям следует выделить быстро развивающуюся тенденцию миниатюризации аналитического оборудования (Мильман Б.Л. и др., 2015). Снижение габаритов инструментальных

средств приводит к сокращению расходов пробы и реагентов, уменьшению времени анализа и его стоимости.

В настоящее время для миниатюризации химического анализа большое распространение нашли микрофлюидные и мезофлюидные устройства, которые используются в биоаналитической и синтетической химии, а также в цитологии.

Эти устройства классифицируют по типу движущей силы, благодаря которой происходит перемещение растворов в каналах устройств. К ним относятся градиент потенциала, центробежная сила, капиллярные силы и градиент давления. Последний является движущей силой для перемещения растворов в миниатюризованных устройствах, функционирующих на принципах проточных методов анализа. Миниатюризация проточных методов анализа позволяет максимально приблизиться к исследуемому объекту для получения данных в on-line режиме, что особенно важно в медико-биологических исследованиях.

Цель работы – создание мезофлюидного устройства для миниатюризации циклического инъекционного флуориметрического анализа.

В процессе выполнения НИР разработан топологический проект и изготовлено мезофлюидное устройство для циклического инъекционного флуориметрического анализа.

Основными элементами разработанного устройства являются: реакционная емкость, в которой осуществляется механическое перемешивание растворов потоком газовой фазы; оптический канал и интегрированная система детектирования. Для увеличения интенсивности возбуждающего излучения в мезофлюидное устройство встраивали два одинаковых светодиода, расположенных на одной оси, с противоположных сторон оптического канала. Детектором служила фотоумножительная трубка, перед которой располагали светофильтр для предотвращения попадания излучения от источника света в детектор. Детектор располагали под углом 90 градусов к источникам возбуждающего излучения.

Аналитические возможности изготовленного устройства были изучены на примере автоматизированного флуориметрического определения куркумина в биологически активных добавках в виде производного с 4-(2,3,3-триметил-3Н-индолий-1-ил)бутан-1-сульфонатом. При этом производительность составила 24 пробы в час [2 Petrova A. et al., 2016], а предел обнаружения целевого вещества – 0,3 мМ.

ИНДЕКС АКТИВАЦИИ И ЕГО ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

С.В. Протасов¹, И.Л. Мызников², А.Ю. Токарев³, А.В. Вьюшина³,
А.Н. Лункин³, Н.В. Аскерко³, А.А. Шереверова³, Н.Н. Бурцев³

1 – ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

2 – ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных
проблем», г. Санкт-Петербург

3 – Медицинская служба Северного флота, г. Североморск

myznikov@nm.ru

Подострые и хронические воздействия гипоксических состояний, возникающих у морских пехотинцев в процессе учебно-боевой и спортивной подготовки, оказывают непосредственное воздействие на дифференциацию и рост элементов красной крови, стимулируя появление молодых клеток.

С целью интегральной оценки приспособительных реакций организма на гипоксию А.Ю. Токарев и И.Л. Мызников (р.с.², совместное обсуждение проблемы диагностики темпов адаптации к горным условиям 13 июля 2016 года) предложили ввести в научный оборот интегральную величину, характеризующую уровень активации красного ростка – индекс Токарева–Мызникова («ТМАИ», Tokarev–Myznikov's activation index, в условных единицах).

Этот индекс формируется на основе сравнения абсолютного и структурного распределения ретикулоцитов и их отдельных форм в анализе венозной крови: количество форменных элементов крови, отнесённых к ретикулоцитам (RET, 10⁹/л), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF, в %), фракции ретикулоцитов низкой флюоресценции (LFR, в %), фракции ретикулоцитов средней флюоресценции (MFR, в %), фракции ретикулоцитов высокой флюоресценции (HFR, %).

$$\text{TMAI} = \ln(\text{RET} \cdot \text{IRF} / 10^{11}) \cdot ((\text{LFR} + 2 \cdot \text{MFR} + 3 \cdot \text{HFR}) / \text{LFR}),$$

В качестве примера можно привести исследование группы морских пехотинцев (n=18), проводивших двухнедельные тренировки перед отработкой тактической задачи по высадке на побережье, занятое условным противником.

В венозной крови одного из морских пехотинцев были получены следующие величины распределения элементов красной крови (до тренировок / после тренировок): RET = 37,5 • 10⁹ / 41,7 • 10⁹; IRF = 11,0 / 28,3; LFR = 89,0 / 71,7; MFR = 8,2 / 17,2; HFR = 2,8 / 11,1; TMAI = 1,812 / 4,799.

² р.с. (*personal communication*) – информация, полученная при личном общении

В целом, за подразделение, ТМАИ увеличился на 17,88 % ($Me \pm m_x$: $2,15 \pm 0,17$ (до) и $2,53 \pm 0,23$ (после), $p=0,034$).

Практическое значение предлагаемой интегральной величины заключается в том, что она эффективно сводит четыре параметра к одной конкретной величине, что позволяет количественно (и качественно) сравнивать как индивидуальные значения параметра, так и групповые, в том числе, в поперечных и в продольных (этапных) измерениях.

Индекс ТМАИ становится эффективным инструментом контроля за развитием приспособительных реакций в организме человека. Он может эффективно применяться в клинической практике и исследованиях физиологических процессов, стандартизации испытуемых, а также стать элементом мониторинга в тренировочном процессе у военнослужащих и спортсменов и темпа адаптации человека к горной местности.

СИСТЕМА МЕТРОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Б.С.Пункевич, Е.М.Загребин, С.О.Памфилов

ОАО «Федеральный научно-технический центр метрологии систем экологического
контроля «Инверсия», г. Москва

inversiya-pam@yandex.ru

Обеспечение химической, радиационной и биологической безопасности РФ – сложная и уникальная проблема, связанная, прежде всего, с обеспечением безопасности людей и окружающей среды. Поэтому работы в этом направлении проводятся в рамках государственной политики и на основании принятых нормативных правовых актов. Научно-технический комплекс мероприятий по обеспечению российской химической безопасности (РХБ) базируется на проведении многочисленных измерений. Именно точные, прослеживаемые и воспроизводимые измерения гарантируют надежное функционирование средств РХБ защиты, обеспечивающее безопасность персонала и населения. Поэтому функционирование комплекса, включая, прежде всего, системы контроля и мониторинга, было бы невозможно без специально разработанного метрологического обеспечения.

Актуальные вопросы и задачи метрологического обеспечения стадий жизненного цикла средств РХБ защиты вытекают из федерального закона № 184-ФЗ «О техническом регулировании», федерального закона № 102-ФЗ «Об обеспечении

единства измерений», федерального закона № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

В 2015 г. на межведомственном совещании в ОАО «Корпорация «Росхимзащита» был рассмотрен проект Концепции метрологического обеспечения стадий жизненного цикла средств радиационной, химической и биологической защиты. В данном документе достаточно полно изложены цели, задачи и основные принципы организации метрологического обеспечения, установлены направления деятельности по достижению единства измерений. Хочется надеяться, что положения Концепции станут основой для создания и эффективного применения перспективных методов, способов и технической базы метрологического обеспечения средств РХБ защиты, обеспечивающих гарантированное выполнение возложенных на них задач.

Из широкого круга задач метрологического обеспечения можно выделить первоочередные, решение которых требуется по объективным обстоятельствам в ближайшее время, при этом представляется целесообразным:

- уточнить метрологические понятия процессов создания и функционирования средств РХБ защиты. Понятийный аппарат актуализируется с учетом специфических особенностей этих процессов и гармонизируется с принятыми в последние годы национальными и международными нормативно-правовыми и методическими документами в этой сфере деятельности;

- разработать специальные технические регламенты по созданию и функционированию средств РХБ защиты;

- конкретизировать и, при необходимости, расширить перечень гигиенических нормативов и показателей содержания в контролируемых средах токсичных химикатов, радиоактивных и биологических веществ;

- сформулировать обоснованные положения по разработке, аттестации, корректировке и совершенствованию методической базы химико-аналитического, санитарно-химического и других видов контроля при создании и функционировании средств РХБ защиты;

- уточнить необходимый в соответствии со спецификой контроля набор эталонов, включая ГСО состава и свойств контролируемых веществ и материалов, поверочные средства, определить границы возможных значений метрологических характеристик эталонов;

- уточнить требования к средствам и методам контроля, измерений и испытаний;

- конкретизировать функции участников работ по метрологическому обеспечению стадий жизненного цикла средств РХБ защиты, включая Государственного заказчика, Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, органы санитарно-химического и экологического контроля, уточнить порядок их взаимодействия в данной сфере деятельности;

- разработать методические материалы и организовать обучение и подготовку квалифицированного персонала аналитических и испытательных лабораторий, метрологических служб организаций, задействованных в данной сфере деятельности.

Своевременное решение этих вопросов позволит выполнять на современном уровне задачи обеспечения единства и требуемой точности измерений при создании и функционировании средств РХБ защиты.

При создании системы метрологического сопровождения измерений для обеспечения РХБ безопасности РФ целесообразно и необходимо использовать положительный опыт создания и функционирования системы метрологического обеспечения процессов уничтожения химического оружия в Российской Федерации.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ

Т.И. Пушкарева, Я.А. Дубровский, О.И. Чуприна, В.Н. Бабаков
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

tatyana_pushkareva93@mail.ru

Моделирование метаболизма ксенобиотиков – важная задача при определении фармако/токсикокинетических и фармако/токсикодинамических свойств ксенобиотиков. Как правило, оценку метаболизма проводят с помощью первичных или иммортализованных гепатоцитов человека, экспрессирующих ряд ферментов микросомального окисления и других ферментов детоксикации ксенобиотиков. Моделирование метаболизма с помощью электрохимического окисления – быстрая и удобная альтернатива определению метаболитов в кондиционной среде гепатоцитов или в реакционной смеси микросомальных ферментов.

Гепатоксичность широко распространенных лекарственных средств диклофенака и парацетамола (ацетаминофена) связывают с первой, окислительной фазой их метаболизма, в результате которой происходит образование электрофильных хинониминнов, которые могут во второй фазе метаболизма конъюгировать с белками

или глутатионом, что приводит к нарушению важнейших клеточных функций и внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса.

В работе использовали электрохимическое окисление для моделирования процесса окислительного метаболизма диклофенака и парацетамола. Электрохимическое окисление позволяет генерировать метаболиты ксенобиотиков, подобные тем, что образуются при протекании метаболических процессов в естественных условиях, но за более короткое время и с меньшим количеством мешающих компонентов. Продукты окисления и конъюгации парацетамола и диклофенака определяли масс-спектрометрически. Использовали раствор парацетамола с концентрацией 10 мкг/мл в смеси 10 мМ формиата аммония и ацетонитрила 3:1 (pH 7,5), раствор пропускали через термостатируемую (37 °С) электрохимическую ячейку ROXY (AntecLeyden, Нидерланды) со стеклоуглеродным электродом в качестве рабочего. Скорость потока 10 мкл/мин. Электрохимический потенциал – 0,8 В. Продукты окисления собирали и проводили хромато-масс-спектрометрическое определение продуктов реакции.

О протекании реакции свидетельствовал рост интенсивности ионного тока молекулярного иона парацетамола с $[M+H]^+$ 152 Да после выключения ячейки. Продукт окисления парацетамола – N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)ацетамид, зафиксировать не удалось, но он был определен косвенным образом по формированию аддукта с восстановленным глутатионом. К 50 мкл раствора глутатиона (100 мкг/мл) в смеси 10 мМ водного формиата аммония и ацетонитрила 3:1 добавили 50 мкл раствора ацетаминофена (10 мкг/мл), пропущенного через электрохимическую ячейку. Масс-спектрометрически был обнаружен аддукт N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)ацетамида и глутатиона – 5-((1-((5-ацетамидо-2-гидроксифенил)тио)-2-((карбоксиметил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-амино-5-оксопентановая кислота, $[M+H]^+$ 457 Да. Образование аддукта с глутатионом говорит о потенциальной возможности его связывания с тиольными группами белков.

Использовали также раствор диклофенака с концентрацией 50 мкМ в смеси 5 мМ формиата аммония и ацетонитрила 1:1 (pH 7,4), раствор пропускали через термостатируемую (37 °С) электрохимическую ячейку ROXY, с алмазным электродом, допированным бором, в качестве рабочего. Скорость потока 10 мкл/мин. Электрохимический потенциал – 2,4 В. Продукты окисления собирали и проводили хромато-масс-спектрометрическое определение продуктов реакции. В реакционной смеси были определены продукты окисления диклофенака со следующими

молекулярными ионами и предполагаемыми структурами: [M-H]⁻ 310 Да, 2-(2-((2,6-дихлорфенил)амино)-5-гидроксифенил)уксусная кислота или 2-(2-((2,6-дихлор-4-гидроксифенил)амино)фенил)уксусная кислота; [M-H]⁻ 308 Да, (E)-2-(6-((2,6-дихлорфенил)имино)-3-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)уксусная кислота; [M-H]⁻ 326 Да, 2-(6-((2,6-дихлорфенил)амино)-2,3-дигидроксифенил)уксусная кислота.

К 50 мкл раствора глутатиона (100 мкг/мл) в смеси 5мМ водного формиата аммония и ацетонитрила 1:1 добавили 50 мкл раствора диклофенака (50мкМ), пропущенного через электрохимическую ячейку. Обнаружены три пика соединений с молекулярным ионом [M-H]⁻ 615 Да, которые, вероятно, являются изомерными аддуктами (E)-2-(6-((2,6-дихлорфенил)имино)-3-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)уксусной кислоты с [M-H]⁻ 308 Да и глутатиона.

Таким образом, в работе было успешно продемонстрировано моделирование окислительного метаболизма ксенобиотиков на примере парацетамола и диклофенака с помощью электрохимического окисления. Образующиеся в результате электрохимического окисления парацетамола и диклофенака метаболиты проявляют реакционную способность в отношении тиольных групп, что говорит о возможности их взаимодействия с тиольными группами белков. С помощью описанного подхода можно получать стандарты метаболитов ксенобиотиков, которые затруднительно получать прямым химическим синтезом.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА ЗДОРОВЬЕ ПЕРСОНАЛА ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ В РАМКАХ ПОСЛЕДНИХ ДОСТИЖЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Р. Рембовский, Л.А. Могиленкова

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Совершенствование подходов, принципов и методов при проведении токсиколого-гигиенических и клинико-эпидемиологических исследований состояния здоровья работающих с разнообразными опасными химическими веществами (ОХВ) на химически опасных объектах является одной из ключевых проблем обеспечения химической безопасности.

Современный этап оценки риска влияния на здоровье ОХВ связан с ассимиляцией достижений теоретической медицины, молекулярной биологии, генетики, аналитической химии, математического моделирования. Первостепенное

значение в молекулярной диагностике должно уделяться подбору биомаркеров, свидетельствующих о наличии специфического токсического эффекта (в классической клинической токсикологии: антихолинэстеразное действие фосфорорганических веществ, гемолитическое – метгемоглобинообразователи и т.д.) или генетически обусловленной подверженности при действии соответствующего химического агента. Развитие современных омиксных методов позволяет определять маркеры на уровне генома, транскриптома, протеома, липидома, метаболома и т.д. На их основе можно более надежно оценивать состояние здоровья человека, прогнозировать риск развития заболевания, его течение.

Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание предрасполагающих аллелей) [1, 3]. Каждый аллель в отдельности бывает скорее нормальный, чем патологический, а к болезням предрасполагает их определенная комбинация. Идентификация этих генов и их аллелей весьма затруднена. Свой патологический потенциал они реализуют вместе с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это мультифакториальные (многофакторные) болезни (МФЗ) [1, 3, 4]. МФЗ представляют разнообразные заболевания, составляющие более 90% от всей соматопатологии человека и характеризующиеся наиболее высокими темпами роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения в современных популяциях. Так, основными причинами смерти в мире по данным ВОЗ (2012 г.) являются сердечно-сосудистые заболевания, хронические обструктивные легочные болезни, респираторные инфекции нижних дыхательных путей, рак органов дыхания.

Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют, что роль генетических и средовых факторов различна не только для конкретных болезней, но и для каждого человека, подвергающегося воздействию химического фактора [1, 5, 6]. В выявлении индивидуальной чувствительности к повреждающему действию ОХВ также необходимо определение доли влияния сопутствующих факторов (возраст, образ жизни: табакокурение, употребление алкоголя, неправильное питание и т.д.) на организм. Однако до сих пор доминирующим в дифференциальной диагностике химической патологии и терапии профзаболеваний остается подход, предполагающий, что после постановки диагноза лечение преимущественно направлено на устранение комплекса симптомов, при котором не учитываются генетические, психосоциальные и другие индивидуальные особенности пациента, влияющие на прогноз, течение, исход болезни и эффективность терапии.

В последние годы активно внедряется персонифицированная (синонимы: предикативная, предупредительная, персональная) медицина, направленная на раннее выявление рисков возникновения заболевания у конкретного пациента и связанная с развитием инновационных технологий, базирующихся на клеточных, бимолекулярных методах и генетических тестах для успешной диагностики, профилактики, лечения и реабилитации пациентов [3]. Персонализированная медицина – то целевая диагностика и лечение больного с использованием методов направленного пациентоориентированного лечебно-диагностического воздействия в соответствии с данными определения его генетического профиля. Ее основная задача – индивидуальное лечение пациента в рамках общественной системы здравоохранения. Основопологающий принцип так называемой «персональной медицины»: подходящий пациент; подходящее лекарство; подходящая доза. На современном этапе расширяются возможности диагностики различных патологических состояний. Например, имеются сотни показателей для оценки липидного обмена, которые могут играть важную роль в патогенезе интоксикации нейротоксическими веществами (ФОВ, углеводороды и д.). Установлена предрасположенность к развитию патологии при действии ксенобиотиков, связанной с мутациями генов, кодирующих ферменты биотрансформации и других систем детоксикации ксенобиотиков, а также субстратов органов-мишеней, обуславливающая разнообразие и сложность их взаимодействия при реакции на токсический агент [4-6]. Так, ряд лиц обладает генетически обусловленной замедленностью метаболизма ксенобиотиков в 1 и 2 фазах биотрансформации. Наличие «медленных» аллелей в генах, кодирующих изоферменты биотрансформации, приводит либо к отсутствию синтеза этих ферментов или к синтезу ферментов с низкой активностью и усилению токсического эффекта (*CYP2D6*; *CYP2C19*, *PON1*, *BCNA*, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT* и др.). Повышенная восприимчивость к раку легких даже при воздействии относительно низкого уровня сигаретного дыма может быть связана с сочетанием мутантного аллеля *CYP1A1* и «нулевого аллеля» *GSTM1*. У некурящих делеция *GSTT1* является защитным фактором. Токсическая реакция на химический агент может быть значительно усилена при комбинации двух токсико- или фармакокинетических дефектов у индивидуума. У лиц, подвергающихся одинаковому уровню химического воздействия, величины эффекта могут отличаться на два или три порядка. На предрасположенность к действию химических веществ влияют и генетические полиморфизмы, обуславливающие «стохастическое» разнообразие патологии органов-мишеней, а также эволюционно сложившиеся взаимодействия

«генотип—среда», специфичные для каждой человеческой популяции и отдельного человека [4]. Это требует проведения дифференциальной диагностики химически обусловленных заболеваний с «контрольным» уровнем, связанным с генетическим полиморфизмом популяции, наличием сопутствующих факторов (курение, алкоголь, МФЗ и др.). В настоящее время в клинической практике применяются сотни генетических маркеров, разработаны панели генетических тестов для многих МФЗ [1, 2]. Проводится составление генной сети для каждого заболевания, идентификация центральных генов и генов-модификаторов, что позволяет проводить раннюю индивидуальную диагностику на предсимптомных стадиях, оценивать резервные возможности организма, анализировать ассоциации полиморфизма генов с соответствующим заболеванием. Вместе с тем надо учитывать, что на протяжении жизни человека и в процессе развития болезни молекулярное разнообразие не остается постоянным.

На основе генотипирования внедряется кастомизация (индивидуальный подбор лекарственных средств) – это переход от фармакотерапии, ориентированной на всю популяцию, к новой модели групповой (индивидуальной) терапии. Однако возникают проблемы социальных, этических и экономических аспектов последствий инновационной динамики фарминдустрии, например, связанных с приобретенной устойчивостью к препаратам [7].

Исходя из вышеизложенного, становление нового персонализированного подхода в здравоохранении должно быть взвешенным, учитывающим интересы всех групп населения (и работающих граждан), будущих поколений, долгосрочные социальные и экологические последствия производственной и других видов экономической деятельности, обеспечение мер безопасности и наличие необходимых организационных программ.

Литература

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: учебник / Под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. – 592 с.
2. Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски // [Электронный ресурс]. URL: <http://human.snauka.ru/2012/06/1409>
3. Патология в 2-х т.: учебник / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. – 2010. – 1024 с.
4. Полоников А.В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: автореф. дисс... докт. мед. наук. – М., 2006. – 48 с.

5. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений. – Новосибирск: изд-во Новосибирский ГУ, 2003. – 208 с.
6. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека // Биомед. журнал Medline.ru. – 2015. – №16. – С. 216-239.
7. Hedgcoe, A. M. Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics // Science, technology and human values. – 2003. –V. 28. – P. 513-537.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКО-САНИТАРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАБОТАХ НА ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ
ОБЪЕКТАХ

В.Р. Рембовский, А.С. Радилов, Л.А. Могиленкова, С.А. Дулов, Д.Б. Киселев,
М.Ю. Комбарова, Е.И. Савельева, В.Л. Филиппов, Л.В. Янно
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в рамках стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2030 г. выполнил обоснование приоритетных направлений научно-прикладных исследований и разработок для реализации полномочий ФМБА России в области токсикологии, гигиены, профпатологии, индикации при работах с высокотоксичными химическими веществами, в том числе с компонентами ракетных топлив. Показано соответствие медико-санитарного обеспечения данных работ на химически опасных объектах (ХОО) российскому законодательству и основным тенденциям здравоохранения.

В течение последних 5-ти лет коллективом института разработаны и утверждены: руководство «Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды», 46 методических указаний и рекомендаций, а также методик выполнения измерений уровня загрязняющих веществ, 3 гигиенических норматива, 5 медико-санитарных паспортов.

Разрабатываются методы определения биомаркеров воздействия опасных химических веществ (ОХВ), схемы патогенетической терапии острых и хронических интоксикаций; осуществляется молекулярное моделирование и синтез прототипов лекарственных средств. Установлены приоритетные химические загрязнители, разработаны методы их определения в объектах производственной и окружающей среды, в биопробах (преимущественно отравляющие вещества, их метаболиты и

аддукты с белками крови); внедрена методология комплексного социально-медицинского мониторинга на ХОО.

Комплексное медико-санитарное обеспечение безопасности при работах с ОХВ осуществляется с опорой на созданные медико-санитарные паспорта объектов («МСП-Тихвин», «МСП-ГИПХ», МСП-Железногорск», «МСП-Миасс», «МСП-Леонидовка»); организовано ведение регистров здоровья наблюдаемых контингентов и состояния среды их обитания; проводится оценка потенциального и реального рисков с целью выявления причинно-следственной связи изменения состоянием здоровья и воздействия химического фактора. Вместе с тем необходимо совершенствование нормативно-методических базы собственно медико-санитарного обеспечения ХОО. Актуально продолжение разработки критериев включая биомаркеры экспозиции к воздействию ОХВ на основе современных достижений аналитической токсикологии, метабономики, метаболомики, протеомики и геномики, поскольку пусковым механизмом профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у лиц с неблагоприятным полиморфизмом генов и эпигенетическими нарушениями могут служить воздействия ОХВ в малых дозах. Поэтому значимость персонализированного подхода в донозологической диагностике и лечении лиц с химически обусловленной патологией трудно преувеличить. Одной из проблем является отсутствие критериев дифференциальной диагностики производственно обусловленных заболеваний, мультифакториальных, общесоматических заболеваний и алгоритмов установления диагноза профзаболевания с учетом современных методов молекулярной биологии и генетики. Отсутствует научно обоснованный механизм возмещения реального ущерба здоровью от развития заболеваний химически обусловленной этиологии в зависимости от степени его потери.

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России обоснованы приоритеты решения проблем по обеспечению химической безопасности для реализации полномочий ФМБА России в этой области по следующим направлениям:

1. Разработка диагностических, лечебных и профилактических средств и технологий для лиц, работающих на ХОО, больных профессиональными и различными социально значимыми заболеваниями химической этиологии.

2. Разработка лечебных и профилактических фармакологических препаратов для обеспечения медицинских мероприятий в условиях чрезвычайных ситуаций, связанных с воздействием химического фактора

3. Разработка эффективных методов и средств обнаружения, идентификации и количественного определения особо опасных факторов химической природы в объектах внешней среды и биосредах, включая методы и средства оперативного реагирования на чрезвычайные ситуации.

4. Совершенствование системы санитарно-гигиенического обеспечения персонала обслуживаемых ФМБА России ХОО, включая вопросы гигиенического нормирования.

В план НИР ФМБА России были предложена тематика, распределенная по срокам на 3 периода (до 2030 г.). Обоснованы 43 темы НИР на период до 2021 г., направленные на решение первоочередных проблемных вопросов:

- разработка новых (или новой редакции) нормативно-методических документов по обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности, диагностики, лечения, реабилитации лиц, пострадавших при контакте с ОХВ;
- проведение персонифицированных профилактических мероприятий с помощью современных фармакологических средств и немедикаментозных методов;
- внедрение биомониторинга, экспресс-методов диагностики (генетико-биохимические, «омиксные» показатели и другие маркеры для раннего выявления действия на организм химических токсикантов) заболеваний, обусловленных химическим воздействием, включающих наряду со специфическими химическими маркерами, токсикодинамические параметры;
- оптимизация качества оказания первичной и специализированной профпатологической помощи;
- совершенствование методических подходов к гигиеническому нормированию новых химикатов (в том числе наноматериалов);
- внедрение единого социально-медицинского мониторинга ХОО (с использованием математического моделирования, современных методов оценки потенциального и реального рисков, информационно-аналитических систем, регистров здоровья граждан и состояния их среды);
- установление доказательства причинно-следственных связей заболеваемости персонала (населения) и воздействия ОХВ с использованием основ хемометрики.

Рекомендовано создание единой межведомственной базы данных результатов научных исследований в области клинической токсикологии и профпатологии для оценки степени изученности медицинских последствий воздействия на человека вредных и опасных химических факторов.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ
ПЕРСОНАЛА ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Л.А. Румянцева, А.В. Истомина, О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», г. Москва

fncg@yandex.ru

Объекты по уничтожению химического оружия относятся к потенциально опасным химическим производствам. В условиях уничтожения химического оружия токсичные вещества выступают как факторы риска в развитии нарушений здоровья людей. При превышении допустимых уровней токсичных химических веществ в окружающей среде может увеличиваться частота и тяжесть хронических заболеваний, таких как язвенная, гипертоническая болезнь, болезни мочеполовой системы и др. Работы, связанные с уничтожением химического оружия, входят в перечень производств, профессий и должностей, работа в которых дает право на бесплатное получение лечебно-профилактического питания в связи с особо вредными условиями труда.

Анализ состояния здоровья специалистов (аппаратчиков, слесарей и других работников), проведенный через несколько лет после их контакта с отравляющим веществом (VX), выявил у большинства обследованных различные хронические патологические состояния. В 60% случаев в структуре диагностируемых патологических состояний преобладали отклонения со стороны нервной системы, печени и желудочно-кишечного тракта. Поэтому важное значение имеет выявление начальных признаков нарушения здоровья у персонала, контактирующего с отравляющими веществами, и своевременное проведение соответствующих лечебно-профилактических мероприятий.

Необходимость повышения неспецифической резистентности организма, как наиболее эффективного пути профилактики неблагоприятного действия факторов производственной и окружающей среды, путем широкого применения в питании работающего населения продуктов заданного химического состава, поддерживается в настоящее время особенно активно. Именно с дополнительным поступлением в организм эссенциальных макро- и микронутриентов связывают возможность нормального функционирования защитных систем организма.

Проведенный анализ литературных источников показал, что в настоящее время на объектах по уничтожению химического оружия используется ряд средств: адаптогены, иммуностимуляторы, биологически активные добавки и другие методы профилактики, нацеленные на повышение устойчивости организма к токсическим веществам и

предупреждение развития ряда заболеваний.

В настоящее время используется рацион лечебно-профилактического питания для работников производств, контактирующих с фосфорорганическими ядохимикатами. Профилактическое действие рациона направлено на защиту нервной системы (лецитин яичного желтка, полиненасыщенные жирные кислоты) и печени (полноценные животные белки творога, нежирного мяса, рыбы, яиц, полиненасыщенные жирные кислоты). Дополнительно выдается 150 мг аскорбиновой кислоты и 4 мг тиамин. При отсутствии какого-либо продукта, предусмотренного утвержденным рационом, он может быть заменен другим равноценным или близким по химическому составу продуктом; причем замена допускается в исключительных случаях в пределах норм взаимозаменяемости продуктов, поскольку рационы лечебно-профилактического питания разработаны с большой целенаправленностью действия. Однако следует отметить, что вопросы по разработке и организации лечебно-профилактического питания рабочих при уничтожении химического оружия, как в отечественной, так и зарубежной практике до настоящего времени изучены недостаточно.

Учитывая особенности действия комплекса неблагоприятных факторов производственной среды на объекте по уничтожению химического оружия, нами составлен продуктовый набор для обеспечения защиты организма от токсического действия фосфорорганических веществ типа VX, элиминации тяжелых металлов, восполнения дефицита жизненно важных активных элементов и повышения общей сопротивляемости организма. На основании полученных результатов подготовлены информационно-методические документы по использованию новых рационов и режиму лечебно-профилактического питания для персонала соответствующих объектов.

РОЛЬ АРИЛГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (AHR) В ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

М.А. Сайтгалина, В.Б. Попов

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Арилгидрокарбонный рецептор (AhR) представляет собой лигандзависимый фактор транскрипции, участвующий в регуляции некоторых процессов развития, таких как нейрогенез, формирование трахеи и слюнных протоков, а также осуществляющий

контроль циркадных ритмов, метаболизма токсинов, регуляцию реакций на гипоксию и регуляцию функций рецепторов гормонов. Кроме того, AhR экспрессируются в тканях и органах женской репродуктивной системы множества видов млекопитающих и является медиатором негативного воздействия ксенобиотиков на репродуктивную функцию. Данный обзор освещает центральную роль Ah рецептора в физиологии репродукции [8].

AhR является цитоплазматическим рецептором и в неактивном состоянии ассоциирован с тремя белками: Hsp90, XAP2, p23 [2]. Взаимодействие AhR с лигандом, ведет к его конформационным изменениям, что, в свою очередь, активирует его сигнал ядерной локализации, расположенный на хвосте аминокислотной последовательности белка [9]. В клеточном ядре белки, связанные с комплексом AhR-лиганд, диссоциируют, и комплекс образует гетеродимер с белком ядерной транслокации AhR: AhR-ARNT (AhR nuclear translocator) [10]. Образование такого гетеродимера способствует связыванию активного транскрипционного комплекса с его специфичными сайтами узнавания на последовательности ДНК, называемыми xenobiotic-responsive elements (XRE) и расположенными в промоторах регулируемых генов, в результате чего транскрипционная активность этих генов повышается [4] (рис. 1).

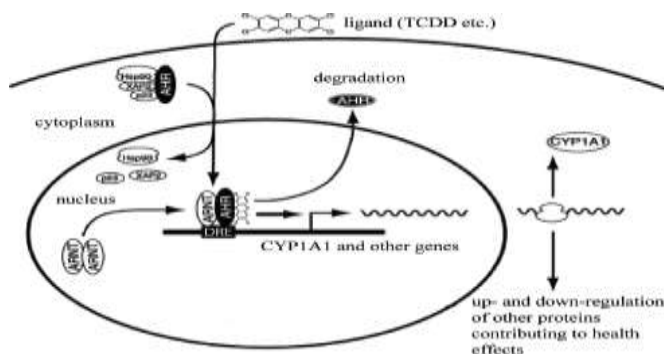


Рисунок 1. Транслокация AhR в ядро и активация транскрипции целевых генов

Активация AhR происходит при взаимодействии, как с природными, так и с синтетическими лигандами. Самыми известными из них являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) (рис. 2), широко распространенные в окружающей среде, способные накапливаться в пище и причинять вред здоровью человека и животных, в том числе репродуктивному.

Взаимодействие с такими углеводородами индуцирует транскрипцию гена семейства цитохрома P450 1A1 (CYP1A1). В этом гене закодирована информация о структуре микросомального белка, который участвует в окислении ксенобиотиков, что является первой ступенью их биотрансформации и детоксикации [3].

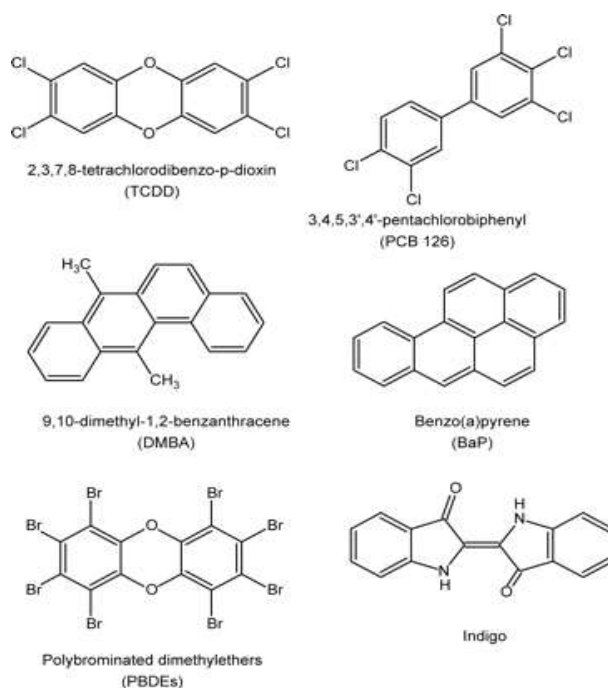


Рисунок 2. Структуры некоторых AhR лигандов.

Количественное определение уровня мРНК CYP1A1 в тканях подопытных животных с помощью ПЦР в режиме реального времени позволяет оценить степень токсического воздействия ксенобиотиков. Установлено, что количество транскриптов CYP1A1 в яичниках мышей увеличивается в несколько раз после введения самкам препаратов с описанной выше молекулярной структурой (диоксин, бензапирен, метилхолантерн). Воздействия ПАУ приводят к истощению развития примордиальных и первичных ооцитов, апоптозу клеток гранулезы [7]. Такие токсические эффекты можно предотвратить, действуя антагонистами AhR, например ресвератролом [11]. В 2001 году были обнаружены два новых сайта связывания комплекса AhR-ARNT на промоторе проапоптического гена *Bax*. Повышение продукции белка *Bax* и последующий *Bax*-опосредованный апоптоз ооцитов наблюдался у самок мышей после воздействия 9,10-диметил-1,2-бензантраценом (ДМБА), но эффект отсутствовал при воздействии 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина (TCDD). Также было продемонстрировано, что замена гуанина или цитозина на аденин в третьем положении вниз от ядерной последовательности XRE делает промотор гена *Bax* доступным для активации диоксином. Эти данные наглядно демонстрируют лиганд-зависимую индуцибельность XRE [6].

Эндогенные лиганды, способные активировать AhR, точно не установлены. Однако нарушение нормальной репродуктивной функции у самок мышей с выключенным AhR геном свидетельствует о важных биологических процессах, находящихся под контролем этого гена. Для AhR-null животных характерны частые

случаи гибели во время беременности и лактации, небольшие размеры новорожденных, низкая выживаемость потомства [5]. У двух-четырёх-дневных AhR-null самок отмечается повышенное количество примордиальных фолликулов, к 53 дню жизни характерно снижение числа антральных фолликулов, ухудшению их роста и подверженность зародышевых клеток апоптозу. Заниженного числа антральных фолликулов, наблюдаемых у AhR - / - мышей, вероятно, недостаточно для поддержания синтеза гормонов, необходимых во время беременности и лактации. Так как у AhR-null самок уменьшается число фолликулов, достигающих стадии желтого тела и овуляции, можно говорить об участии рецептора в регуляции овуляции [1].

Таким образом, транскрипционный фактор AhR играет важную функциональную роль в женской репродуктивной системе и заслуживает дальнейшего изучения, а индуцируемые им ген монооксигеназы CYP1A1 и проапоптотический ген Bax целесообразно использовать в качестве маркеров при изучении токсических воздействий на репродуктивные функции.

Литература

1. Benedict J.C., Miller K.P., Lin T.M. et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates growth, but not atresia, of mouse preantral and antral follicles // *Biology of Reproduction*. – 2003. – V. 68 – P. 1511–1517.
2. Carlson D.B., Perdew G.H. A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2002. – V. 16 – P. 317–325.
3. Conney A.H. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: G.H.A. Clowes Memorial Lecture // *Cancer Research*. – 1982. – V. 42. – P. 4875–4917.
4. Denison M.S., Fisher J.M. and Whitlock J.P. The DNA recognition site for the dioxin-Ah receptor complex. Nucleotide sequence and functional analysis // *Journal of Biological Chemistry*. – 1988. – V. 263. – P. 17221–17224.
5. Fernandez-Salguero P., Pineau T., Hilbert D.M., et al. Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor // *Science*. – 1995. – V. 268. – P. 722–726.
6. Matikainen T., Perez G.I., Jurisicova A. et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals// *Nature Genetics*. – 2001. – V. 28. – P. 355–360.

7. Mattison D.R., Singh H., Takizawa K. and Thomford P.J. Ovarian toxicity of benzo(a)pyrene and metabolites in mice// *Reproductive Toxicology*. – 1989. – V.3. – P. 115–125;
8. Nambu J.R., Lewis J.O., Wharton K.A. Jr, Crews S.T. The *Drosophila* single-minded gene encodes a helix-loop-helix protein that acts as a master regulator of CNS midline development // *Cell*. – 1991. – V. 67 – P. 1157–1167.
9. Pollenz R.S., Sattler C.A. and Poland A The aryl hydrocarbon receptor and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein show distinct subcellular localizations in Hepa 1c1c7 cells by immunofluorescence microscopy // *Molecular Pharmacology*. – 1994. – V. 45. – P. 428–438.
10. Reyes H., Reisz-Porszasz S. and Hankinson O. Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein (Arnt) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor // *Science*. – 1992. –V. 256. – P. 1193–1195.
11. Shiromizu K. and Mattison D.R. Murine oocyte destruction following intraovarian treatment with 3-methylcholanthrene or 7,12-dimethylbenz(a)anthracene: protection by alpha-naphthoflavone// *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. – 1985. – V. 5. – P. 463–472.

ПРОБЛЕМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА

Н.А. Ткачук¹, А.Н. Жекалов¹, Д.М. Уховский¹, Л.Г. Аржавкина¹,
А.С. Крючкова¹, А.В. Болехан¹, Е.Г. Богданова¹, В.Н. Першин¹, Г.А. Цепкова¹,
Б.Л. Гаврилюк¹, В.И. Власов²

1 – ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

2 – Военный институт Федерального государственного казенного военного образовательного учреждения высшего образования Военный учебно-научный центр Военно-морского флота «Военно-морская академия имени адмирала флота

Советского Союза М.Г. Кузнецова»

[vanadzor @rambler.ru](mailto:vanadzor@rambler.ru)

Борьба за продолжительность жизни всегда являлась социальным заказом общества. Однако с развитием цивилизации, с увеличением продолжительности жизни у людей все чаще наблюдаются процессы преждевременного старения. Традиционно они ассоциируются с возникновением заболеваний, типичных для старших возрастных групп (атеросклероз, сахарный диабет, остеоартроз и др.). Общее развитие человека может быть

разделено на два больших периода – восходящего и нисходящего развития. Первый заканчивается с полной зрелостью организма, а второй начинается уже в 30-35 лет. С этого возраста происходит постепенное изменение различных видов обмена, состояния функциональных систем организма, ведущее к ограничению его приспособительных возможностей, увеличению вероятности развития патологических процессов, заболеваний и смерти. В многоклеточном организме старение начинается с момента его зарождения, а старость является конечным этапом процесса старения, предшествующий завершению жизненного цикла – смерти.

В литературе и до настоящего времени обсуждается правомерность выделения физиологического (естественного) типа старения и физиологической (естественной) старости, а также преждевременного (патологического) старения. Известно, что процессы преждевременного старения присущи только человеку. К факторам риска преждевременного старения относят хронические заболевания, неблагоприятные факторы окружающей среды, вредные привычки, гиподинамию, нерациональное питание, отягощенную наследственность (короткая продолжительность жизни родителей), длительные и часто повторяющиеся нервно-эмоциональные перенапряжения (дистрессы). Они могут воздействовать на разные звенья цепи возрастных изменений, ускорять, извращать, усиливать их обычный ход. Ускоряя процесс старения, они могут привести к неполному использованию человеком видового биологического предела жизни (т.е. преждевременной смерти).

Анализируя факторы преждевременного старения можно сделать вывод, что продолжительность жизни и здоровья лишь на 10% зависит от состояния медицины, на 20% – от наследственно обусловленных биологических факторов, еще на 20% – от внешних экологических факторов, а на 50% – от образа жизни, который сам создает себе человек.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ – ОСНОВА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

А.А. Трегуб, Н.И. Хотько, А.П. Дмитриев

ФГБУ «Государственный НИИ промышленной экологии», г. Саратов

info@sar-ecoinst.org

Важнейшим аспектом улучшения качества окружающей среды является система, направленная на разработку мероприятий по её управлению. Основу мероприятий по охране окружающей среды составляет гигиеническое нормирование

тех факторов, которые влияют, формируют, поддерживают и, к сожалению, нередко ухудшают и укорачивают жизнь человека, отрицательно воздействуя на его здоровье.

Гигиенические нормативы – это количественные показатели факторов окружающей среды, характеризующие безопасные уровни их влияния на здоровье и гигиенические условия жизни населения. Они являются составной частью санитарного законодательства и основой предупредительного и текущего санитарного надзора.

К настоящему времени обеспечение высокого качества привело к необходимости разработки интегральных подходов к нормированию изучаемых факторов (атмосферный воздух, вода, продукты питания, почва и др.). Наиболее оправданными на данном этапе явилось предложение по установлению максимально допустимой химической нагрузки (МДН). Для оценки экологической обстановки предложен критерий (Р) реальной химической нагрузки, получивший одобрение и признание экспертов ВОЗ. В основу критерия Р положено сопоставление реальных концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе их ПДК (Ю.Ю. Елисеев, 2013, Е.В. Штанников, 1999).

С целью оптимизации санитарных условий водопользования значение имеет реальная химическая нагрузка, определяемая по интегральному показателю – индексу загрязнения. В основу индексации заложены гигиенические критерии качества окружающей среды, предельно допустимые концентрации вредных веществ в воде водоемов. Значимое место гигиеническим нормативам принадлежит и стандартизации объектов среды обитания. ПДК и ПДУ составляют основу ГОСТов, ТУ, входят в СПиНы и СНиПы, определяют эффективность предупредительного и текущего санитарного надзора.

Опыт гигиенического нормирования позволяет считать оправданными исследования, проводимые ускоренными методами по разработке ПДК (ГБТА металлоорганических веществ и др.), одновременному обоснованию нормативов для воздуха и воды (ФОР, ТИАФО), производных одного ряда химических веществ (пропионаты, бисчетвертичные аммониевые соли, продукты мочевины – монурон, диурон, линурон, фосфинокиси). Основой подхода к гигиеническому нормированию вредных химических веществ и физических факторов в окружающей среде является принцип пороговости и этапности. Этапность в нормировании состоит в том, что работа по нормированию проводится в строго определенной последовательности, связанной с выполнением соответствующего этапа исследований. Для химических веществ первым этапом данных исследований является аналитический этап.

Аналитический этап включает в себя оценку физико-химических свойств: данные о структуре химического вещества, его параметрах – температуре плавления, точке кипения, растворимости в воде, других растворителях. Для проведения аналитических исследований необходимо наличие специфических методов определения. Вторым обязательным этапом гигиенических исследований при установлении ПДК является токсикометрия, т. е. определение основных параметров токсичности. Токсикометрия включает проведение исследований по определению параметров острой токсичности (острая токсикометрия или, проще, острые опыты). Далее следуют подострый эксперимент и хронический санитарно-токсикологический эксперимент. Из всего комплекса наиболее существенной является острая токсикометрия, дальнейшего совершенствования требует гигиеническое нормирование в направлении изучения отдаленных эффектов действия факторов.

Базируясь на методологических установках гигиены, разработка гигиенических нормативов проводится также с учетом частных принципов гигиенического нормирования, которые систематизированы и представлены в фундаментальном труде А.М. Большакова, В.Г. Маймулова с соавт. (2006).

Установление класса опасности веществ, их ПДК позволяют наиболее полно осуществлять природоохранные мероприятия на стадии проектирования, прогнозирования и математическое моделирование экологической обстановки, является важным этапом на пути совершенствования системы мониторинга окружающей среды.

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ В РАЙОНАХ РАЗМЕЩЕНИЯ ОПАСНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ОБЪЕКТОВ

А.А. Трегуб, Н.И. Хотько, Н.В. Медведева

Саратовский социально-экономический институт (филиал РЭУ им. Г.В.Плеханова),
г. Саратов

Medvedeva_NV@ssea.runet.ru

Базисной основой настоящего сообщения является фактический материал, собранный в процессе реализации программы «Экологический мониторинг» в Саратовской области. Результатом этой работы явилось медико-экологическое районирование территории области и выделение зон повышенного риска для здоровья населения (Н.И. Хотько и др., 2010, 2015). По общему количеству вредных веществ, выделяемых всеми источниками вредных выбросов в атмосферу, самыми

загрязненными в области определены два района, по качеству воды, не соответствующей ГОСТР – шесть. Районов с наибольшими территориальными нагрузками пестицидов и минеральных удобрений – четыре. По совокупности техногенных нагрузок наиболее неблагоприятными в области являются 26% от всего количества административных территорий. При этом не были учтены, по ряду обстоятельств, центр цементной промышленности – г. Вольск, Татищевский район, где происходило захоронение радиоактивных отходов из 10 областей Российской Федерации, район хранения и уничтожения химического оружия. Основными промышленными загрязнителями явились: сернистый ангидрид, сероуглерод, окислы азота, нефтепродукты, соли тяжелых металлов, пестициды.

Функционирование опасных производственных объектов, включая по уничтожению запасов отравляющих веществ, обусловили проведение анализа заболеваемости населения в районах, где происходит этот процесс. В Вольском районе установлено четырехкратное превышение средних областных показателей по детской смертности, числу врожденных аномалий у (не) доношенных новорожденных и заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). В частности, у детей от месяца до 14 лет в этом районе в 3,6 раза увеличены показатели заболеваемости в возрасте до года – по ОРЗ, гриппу, пневмонии – до 14 лет, дополнительно, – по хроническим фарингитам, детским церебральным параличам, онкологическим и психическим заболеваниям. Поскольку в формировании заболеваемости органов дыхания ведущую роль играют ОРЗ верхних дыхательных путей, большое значение имеет иммунологический статус организма, который может быть ослаблен под воздействием факторов среды обитания. В группах лиц, имеющих более глубокие изменения в иммунном статусе, выявляется более частая заболеваемость ОРЗ. У взрослого населения этого района в 2,1 раза были выше показатели заболеваемости периферической нервной системы, ишемической болезни сердца, опухолями кожи.

В Краснопартизанском районе превышение областных данных в 1,6 – 2,4 раза отмечено по 5 нозоформам: антенатальной смертности новорожденных; острым респираторным заболеваниям, гриппу, пневмониям – у детей до года; язве желудка – у призывников. В группе болезней глаза и его придатков показатели заболеваемости в 3,1 раза выше были в Саратове, Балаково. Здесь к приоритетным факторам риска относится высокая запыленность атмосферы. Показатели заболеваемости по системе органов пищеварения выше областных в 2,9 раза в Саратове и 8 районах области. Факторами

риска патологии желудочно-кишечного тракта являются: качество питьевой воды, пищевых продуктов.

Состояние водоснабжения населения Саратовской области с гигиенических позиций является неудовлетворительным, что обусловлено в первую очередь ненадежностью водоисточников вследствие многолетнего загрязнения, отсутствием эффективных водоочистных сооружений (в отношении поверхностно-активных веществ (ПАВ), пестицидов она составляет 30-60%), крайне неудовлетворительной эксплуатацией действующих водопроводных систем. Централизованные водопроводы в 41,8% подают воду не соответствующую ГОСТ. Населенные пункты двух районов обеспечены водопроводом на 25%, 8-ми – на 65%, 4-х – на 73%. Подтверждены данные о связи патологических состояний с длительным употреблением вод, отличающихся, прежде всего, содержанием карбонатов и гидрокарбонатов кальция и магния. В первом случае речь идет в основном о сердечнососудистой патологии (гипертония), во втором – о патологии выделительной системы (уролитиаз), неврозах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Повышенный уровень минерализации (солей 2,5 г/л и более) способен оказывать негативное влияние на развитие плода, течение и исход беременности, вызывать патологические изменения менструального цикла и т.п. (Шустов В.Я., 1992).

Результаты многолетних исследований (2008-2015 гг.) позволяют сделать вывод о том, что определена корреляционная связь в формировании негативных тенденций динамики состояния здоровья населения области с комплексом факторов внешней среды. Вместе с тем для выяснения причинно-следственных связей состояния здоровья населения и окружающей среды необходимо дальнейшее развитие системы экологического мониторинга.

К МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ РАБОТ ПО
ВЫВОДУ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ, ЛИКВИДАЦИИ ИЛИ ПРОФИЛИРОВАНИЮ
ОБЪЕКТОВ ХРАНЕНИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

А.П. Трегуб, Н.И. Хотько

ФБГУ «Государственный НИИ промышленной экологии», г. Саратов

info@sar-ecoinst.org

В число приоритетных задач в области защиты окружающей среды входит комплексная оценка ее состояния, выявления загрязненных токсическими веществами территорий и объектов, разработка и применение технологий их экологической

реабилитации с последующим наблюдением за эффективностью проводимых мероприятий и обеспечением санитарно-экологического благополучия населения [1].

В соответствии с федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» после завершения уничтожения химического оружия предусматривается поэтапный вывод объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ОУХО) из эксплуатации и ликвидации последствий их деятельности [2].

Поэтому в настоящее время приоритетными являются НИР, направленные на безопасный вывод ОУХО из эксплуатации и их перепрофилирование. В рамках этих исследований разрабатываются технические решения по ликвидации последствий деятельности ОУХО и реабилитации загрязненных территорий; новые технологические решения, соответствующие нормативы и правила. По окончании эксплуатации объектов по основному назначению предлагается их профилирование и создание нового производства а также выпуск продукции малотоннажной химии для вооружения и военной специальной техники. Например, специалистами ФБУ «Гос.НИИЭМП» представлен оригинальный подход к выведению мышьяка из различных отходов металлургических производств, содержащих этот элемент в виде оксида или сульфида. Кроме того, существует проблема получения концентратов мышьяка в виде As_2O_3 As_2S_3 для последующей очистки и получения товарной продукции [3]

Медико-экологическое обеспечение безопасности проведения ликвидации и конверсии бывших ОУХО в первую очередь направлено на снижение риска угрозы здоровью персонала. Предупреждение и предотвращение поступления отравляющих веществ (ОВ) и продуктов их деструкции в окружающую среду обеспечивает защиту окрестного населения. Решение этого сложного комплекса задач обуславливает необходимость разработок новых подходов и апробации их на практике при безусловном медико-гигиеническом сопровождении указанных процессов. Обеспечение безопасности персонала, населения и окружающей среды при выведении их из эксплуатации и ликвидации последствий деятельности ОУХО предусматривает необходимость разработки и внедрения в практику комплекса организационных, санитарно-технических, гигиенических и дегазационных мероприятий, а также эффективной системы химико-аналитического контроля. Они предполагают разработки санитарно-гигиенических требований к демонтажу технологического оборудования и строительных конструкций, обеззараживанию, утилизации и транспортировке строительных отходов, перепрофилированию помещений объектов для других целей,

захоронению или повторному использованию строительных конструкций и оборудования, эксплуатации хранилищ твердых отходов, санации территории, организации длительности контроля за санитарно-гигиенической обстановкой в районе их размещения [4].

Разработанные специалистами Гос.НИИЭНП новые подходы к проблеме вывода мышьяка из отходов ОУХО и объектов металлургической промышленности позволяют соединениям мышьяка трансформировать в ценную товарную продукцию. Комплекс нормативно-методических документов позволит обеспечить санитарно-эпидемиологическую безопасность работ по выводу из эксплуатации, конверсии и ликвидации последствий деятельности объектов по уничтожению химического оружия.

Литература

1. Рембовский В.Р. Решение проблемы медико-гигиенического обеспечения химически опасных объектов ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России // Сб. трудов «Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях». – СПб., 2010. – С.17 – 23
2. Хотько Н.И., Радюшкин Ю.Г. // Материалы Всероссийской научн.конфер. «Механизмы устойчивости и адаптации биологических систем к природным и техногенным факторам». – Киров, 2015. – С.354 – 359
3. Трегуб А.П., Хотько Н.И. // «Химическое разоружение-2015. Итоги и аспекты технологических решений, экоаналитического контроля и медицинского мониторинга «СНЕМДЕТ- 2015»:Сб. трудов IV Всероссийск. конфер. Ижевск, 2015. – С.160 – 169
4. Филатов Б.Н., Британов Н.Г., Клаучек В.В. // Тезисы юбилейной научной конфер. НИИГТП ФМБА России «Химическая безопасность России: медицинские и эколого-гигиенические аспекты». – Волгоград, 2011. – С.22 – 25.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ИДЕНТИФИКАЦИИ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ЯДОВ

В.Э. Фельд, В.П. Федонюк, Л.В. Манько, Т.В. Шефер, А.А. Тяптин

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

vefeld@mail.wplus.net

В настоящее время антихолинэстеразные вещества находят широкое применение в медицине, сельском хозяйстве и других областях народного хозяйства. Они представляют собой преимущественно фосфорорганические соединения, некоторые из которых весьма токсичны. В этой связи важное практическое значение имеет проведение их идентификации на основе использования чувствительных

биохимических методов, позволяющих определить антихолинэстеразную активность веществ после инкубации фермента с ингибитором измерением каталитической активности холинэстеразы (ХЭ) и сравнения её с исходной величиной. В то же время возможности оценки специфического воздействия фосфорорганических ингибиторов на ХЭ используются не в полной мере. Объективной характеристикой ингибирующего действия необратимого ингибитора является величина бимолекулярной константы скорости реакции фермента и ингибитора. Отношение бимолекулярных констант, например, при определении в отсутствие субстрата (k_2) и в присутствии субстрата (k_{2s}), может быть рассчитано даже если неизвестно значение исходной концентрации ингибитора. Величина этого отношения (k_2/k_{2s}), т.е. величина защитного эффекта субстрата, зависит от природы ингибитора, что позволяет его идентифицировать.

В связи с этим цель исследования: определение соотношения бимолекулярных констант (k_2/k_{2s}) различных антихолинэстеразных веществ для последующей разработки методики их идентификации.

Определяли защитное действие ацетилтиохолина (АТХ) по отношению к ацетилхолинэстеразе эритроцитов человека (АХЭЧ) и пропионилхолинэстеразе мозговой ткани кальмара (ПХЭ МТК), а также защитный эффект бутирилтиохолина (БТХ) по отношению к бутирилхолинэстеразе сыворотки крови лошади (БХЭ СКЛ) и пропионилхолинэстеразе сыворотки крови кур (ПХЭ СКК). Концентрация субстратов (АТХ и БТХ) составляла $2,0 \cdot 10^{-3}$ М. В качестве антихолинэстеразных веществ использовали армин, фосфакол, О,О-диметил-О-(2,2-дихлорвинил)-фосфат (ДДВФ) в концентрациях, вызывающих угнетение холинэстераз на 20–80 %. Для оценки активности холинэстераз использовали метод Элмана.

Величину отношения бимолекулярных констант (k_2/k_{2s}) рассчитывали по формуле:

$$k_2/k_{2s} = \frac{\ln(a) \cdot t_s \cdot d_s}{\ln(a_s) \cdot t \cdot d}$$

где, a и a_s – относительная активность ХЭ (в долях единиц), определяемая при инкубации фермента с анализируемой пробой в отсутствие и в присутствии субстрата, соответственно;

t и t_s – продолжительность контакта фермента с анализируемой пробой при определении a и a_s соответственно;

d и d_s – коэффициенты, учитывающие разбавление пробы при определении a и a_s соответственно.

Показано, что величины k_2/k_{2s} при оценке защитного действия АТХ по отношению к АХЭЧ и ПХЭ МТК при использовании в качестве ингибитора армина составили 38 ± 7 и 60 ± 9 соответственно; при применении в качестве субстрата БТХ для защиты БХЭ СКЛ и ПХЭ СКК – 20 ± 3 и 66 ± 8 соответственно.

В случае использования ДДВФ защитное действие субстратов при аналогичном их применении характеризовалось следующими значениями: 18 ± 2 ; 47 ± 9 , а также $7,0 \pm 1,2$ и 112 ± 19 соответственно.

Отмечено, что при воздействии каждого из использованных антихолинэстеразных веществ величины отношений бимолекулярных констант зависят от свойств ингибитора и холинэстераз. Расчет их значений при использовании вышеуказанных субстратов и ферментов позволяет идентифицировать химические соединения, для которых заранее известны определяемые соотношения констант.

Таким образом, расчет величин соотношений бимолекулярных констант k_2/k_{2s} на основе использования исследованных субстратов и ХЭ позволит совершенствовать методики идентификации антихолинэстеразных веществ. Целесообразно создание базы данных по величинам k_2/k_{2s} для различных ингибиторов холинэстераз. Идентификация антихолинэстеразных соединений может быть осуществлена путем сравнения полученных отношений констант с имеющимися в базе данных.

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

РАБОТАЮЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ И НАСЕЛЕНИЯ,

ПРОЖИВАЮЩЕГО ВБЛИЗИ ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ

В.Л. Филиппов, В.Р. Рембовский, Ю.В. Филиппова, Н.В. Криницын, Д.Б. Киселев,

Л.А. Могиленкова

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Проблема сохранения здоровья работающих и населения имеет важное социально-политическое и социально-экономическое значение. Все возрастающее антропогенное воздействие на окружающую среду и социально-психологическое напряжение населения обусловили ухудшение соматического и психического здоровья людей, особенно рост распространенности химически обусловленных заболеваний, психосоматических расстройств (ПСР), пограничных психических расстройств (ППР). В последнее время увеличилось число работ, посвященных выявлению психических расстройств, ухудшающих течение соматических заболеваний или маскирующихся под

соматические болезни. Число не выявленных психически больных, нуждающихся в систематическом наблюдении и лечении у психиатра, составляет примерно 50-80%.

Данное обстоятельство предполагает разработку специальных мероприятий, направленных на организацию и ведение мониторинга состояния психического, соматического и социального здоровья лиц, работающих на производствах с особо опасными химическими технологиями и населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам. Создание современной системы предупреждения развития заболеваний у различных групп работающих и населения обеспечит снижение уровня социально-психологического напряжения среди людей.

Цель настоящего исследования: обоснование системы мониторинга здоровья работающих в экстремальных условиях и населения, проживающего в районах расположения химически опасных объектов.

Объектом исследования были работающие в экстремальных условиях и население, проживающее на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам. Материалом для обоснования системы служат результаты комплексных медико-экологических исследований, проведенных в 1990-2016 гг. Применялись методы клинико-эпидемиологического комплексного исследования состояния психического, соматического и социального здоровья работающих и населения с предварительной оценкой условий труда работающих и среды обитания населения. Сложность проблемы оценки и прогнозирования состояния здоровья населения обусловлена значительным увеличением промышленного выпуска химических соединений, непредсказуемо влияющих на генетический статус, детоксикационные системы, нейрогуморальную регуляцию функций организма, а через них – на нервно-психическую сферу, поведение человека и его общесоматическое здоровье. Современная методология системного исследования опирается на междисциплинарные подходы в области функциональной диагностики.

Основным методическим подходом к формированию критериев объективной оценки факторов, влияющих на состояние здоровья населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах, является оценка результатов клинико-эпидемиологического исследования состояния общественного и индивидуального здоровья представительной выборки взрослого и детского населения, проживающего на территории возможного влияния антропогенных факторов.

Важнейшим условием объективной оценки ситуации являются комплексные специализированные исследования, включающие натурные исследования санитарно-

гигиенических условий, ретроспективное и проспективное наблюдение за показателями общей заболеваемости и заболеваемости с ВУТ, сбор материалов и анализ распространённости хронически обусловленных психических и соматических болезней, обязательный специализированный медицинский осмотр; проведение антропометрических измерений, анкетирование социально-бытовых условий жизни, образа и качества жизни; обследование населения с помощью клинко-инструментальных, лабораторных, психофизиологических, психологических методов диагностики; формирование основной (индикаторная) группы и группы сравнения.

Комплексность исследований достигается тремя путями: 1. Одновременным исследованием экологической ситуации и состояния здоровья. 2. Исследованием трёх уровней биологической системы – состояния здоровья индивидуумов, отдельных органов и систем (психического статуса, нервной, сердечно-сосудистой, крови и др.), молекулярно-клеточного уровня. 3. Множественностью и полнотой исследования показателей общественного (в том числе популяционного) здоровья.

Для обоснования критериев объективной оценки влияния факторов среды обитания на состояние психического, соматического и социального здоровья населения и обеспечение медико-экологической безопасности людей ведущую роль играет комплексный социально-медицинский мониторинг, разработанный ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, направленный на диагностику и научно-экспертную оценку ведущих факторов, формирующих неблагополучие и ущерб здоровью, и включающий следующие направления:

I. Социально-бытовые факторы: 1.1. Экономическое состояние (уровень дохода, место работы); 1.2. Образ жизни; 1.3. Плотность и характер застройки населенного пункта, озеленение, система водоснабжения; 1.4. Оценка дошкольных учреждений (типовое здание, отопление, кубатура и т.д.); 1.5. Питание (особенности национальной кухни, полноценность, сбалансированность, пищевой статус, обеспеченность организма пищевыми веществами); 1.6. Семейное положение, состав семьи, образование; 1.7. Вредные привычки; 1.8. Медицинское обслуживание.

II. Условия формирования среды обитания:

1. Естественные факторы: 1.1. Природная организация территории; 1.2. Общая физико-географическая характеристика территории; 1.3. Климатические факторы (среднегодовая температура, ультрафиолетовое излучение, влажность, число солнечных дней и т.д.).

2. Антропогенные (техногенные) факторы: 2.1. Условия труда и состояние окружающей среды (ОС) – 2.1.1 Химический фактор (источники загрязнения, количественная и качественная их характеристика – натурная и расчетная); возможность трансграничных переносов веществ; натурные данные о загрязнении объектов ОС (воздух, вода, почва, растительность); 2.1.2 Физические факторы (электромагнитные излучения, радиация); 2.1.3 Физическая нагрузка, нервно-психическое напряжение и другие производственные вредности; 2.1.4 Биологические факторы (воздействие микро и макро организмов).

III. Состояние здоровья персонала и населения (индивидуальное и общественное здоровье): 3.1 Общественное здоровье: рождаемость, смертность, естественный прирост, инвалидность, заболеваемость: 3.1.1 Показатели заболеваемости (общая, ВУТ, распространенность хронических болезней и т.д.); 3.1.2 Репродуктивное здоровье; 3.1.3 Наследственные факторы; 3.2. Физическое развитие: 3.2.1 Морфо-функциональное развитие (дети); 3.2.2 Антропометрические данные; 3.2.3 Темп развития; 3.2.4 Биологический возраст; 3.2.5 Психомоторное развитие (дети): первого года и далее. 4 Психофизиолого-клинический статус: 4.1 Клинический статус – по данным осмотра врачами-специалистами; 4.2 Функциональное состояние систем организма (с применением функциональных нагрузок); 4.3 Гематологические показатели; 4.4 Биохимические показатели, в том числе генетические и молекулярные (на основе омиксных и других тестов); 4.3. Иммунологические показатели; 4.4 Психический статус; 4.5 Эндокринный статус; 4.6. Биомониторинг (внутренние дозы химикатов и их метаболитов).

Информационный фонд – официальные данные различных учреждений, анкетирование населения, натурные медико-гигиенические исследования.

Путем экспертных оценок вышеприведенных данных осуществляется комплексная оценка влияния природных и антропогенных факторов, обуславливающих неблагополучие среды обитания, на здоровье граждан. В зависимости от задач исследования критерии оценки выбираются на: персонифицированном уровне (индивидуальные оценки по средним нормативным показателям для данного возраста и региона; до- и нозологическая диагностика); групповом уровне (средние величины, характер распределения, статистические оценки, определение групп риска, медицинское картографирование); популяционном уровне (статистическая оценка специальных выборок и сопоставление с другими территориями, регистр патологии).

На основе комплексного социально-медицинского мониторинга здоровья (психического, соматического, социального) определяется риск здоровью, т.е. вероятность нежелательных эффектов (относительный и атрибутивный риски); проводится оценка степени экологического неблагополучия территории, устанавливается причинно-следственная связь нарушения здоровья людей с действием неблагоприятных факторов на химически опасных объектах; что является обоснованием для разработки санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий по обеспечению химической безопасности.

К ПРОБЛЕМЕ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ СОХРАНЕНИЯ
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ С
ЭКСТРЕМАЛЬНЫМИ УСЛОВИЯМИ ТРУДА

Ю.В. Филиппова, В.Л. Филиппов

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Актуальность сохранения психического здоровья лиц, работающих на предприятиях с экстремальными условиями труда, в последние годы возросла. Продолжающаяся тенденция ухудшения здоровья различных групп работающих и населения требует принятия срочных мер, отвечающих современным требованиям. Психосоматические расстройства, невротические состояния и депрессии приводят к снижению работоспособности и временной нетрудоспособности с последующей инвалидизацией, алкоголизму и наркоманиям, суицидам, риску аварийных ситуаций на предприятиях и т.д.

Формирование системы объективной оценки безопасных условий труда работающих на предприятиях с экстремальными условиями труда необходимо для исключения причин заболеваемости, не связанных с негативными производственными техногенными факторами.

Целью работы было методологическое и методическое обоснование формирования системы сохранения здоровья лиц, работающих на предприятиях с экстремальными условиями труда.

На основе многолетних исследований проведен анализ комплексных клинико-эпидемиологических исследований здоровья работающих в экстремальных условиях. Рассмотрены результаты объективной оценки ситуации на основе системного понимания причинно-следственных связей между условиями труда, факторами среды

обитания и состоянием здоровья человека. Представлена разработанная и апробированная система комплексной оценки условий формирования соматического и психического здоровья человека и его отклонений, обусловленных различными эндогенными и экзогенными факторами условий труда и среды обитания.

На основании проведенных исследований разработаны: теоретические и методические основы медицинских исследований здоровья работающих в экстремальных условиях; практические рекомендации сохранения соматического, психического и социального здоровья работающих в экстремальных условиях; профилактические мероприятия с учетом приоритетных медицинских критериев и прогнозов; научные основы перспективных медицинских исследований отдаленных последствий первичного ухудшения психического и соматического здоровья работающих в условиях влияния вредных факторов.

В комплексной диагностике психического, соматического и социального здоровья работающих использован системный подход, являющийся методологическим принципом и служащим раскрытию сущности возможной патологии, обусловленной условиями труда.

Сформированный и апробированный системный подход предусматривает: дифференциацию факторов, влияющих на возникновение соматических и психических расстройств, и факторов, влияющих на течение уже возникших психических и соматических заболеваний; выделение различных факторов и причин, обуславливающих возникновение одних и тех же соматических и психических заболеваний; квантификацию роли конкретных факторов, действующих в различных социально-психологических, этно-культуральных, производственных, эколого-гигиенических и социально-экономических условиях, определяющих специфичность или отсутствие таковой в возникновении психических и (или) соматических расстройств, выделение специфичности только для определенных условий; выделение соматических и психических расстройств, передающихся по наследству, и расстройств, обусловленных стрессовыми воздействиями условий труда или среды обитания (социально-психологические, социально-экономические, эколого-гигиенические и др.).

Разработанная и реализованная система сохранения здоровья лиц, работающих в экстремальных условиях, базируется на следующих составляющих: проведение научных исследований по фундаментальным медико-социальным и медико-психологическим аспектам здоровья работающих; обоснование и выбор государственных мероприятий, направленных на прогнозирование ситуации со

здоровьем, охрану и укрепление здоровья выделенных контингентов работающих, выявление саногенных и патогенных факторов при отдельных нозологических формах патологии; научное обоснование путей формирования, поддержания и укрепления здоровья, разработка социальной и медико-биологической профилактики разных форм патологии, а также применение мониторинга и использование методов комплексной оценки «факторов риска»; разработка сложных автоматизированных информационно-аналитических систем (Регистров здоровья) для оценки соматического, психического и социального здоровья работающих; определение показателей и критериев применительно к конкретным производствам, территориям, климатогеографическим зонам и конкретным этносам.

Практическое решение проблемы установления причинно-следственных связей осуществляется в рамках комплексной медицинской экспертизы следующими путями: организация и проведение комплексной оценки состояния здоровья работающих на предприятиях и проживающих на территориях возможного влияния факторов среды обитания и др.; проведение периодических профосмотров работающих на предприятиях, с выделением «групп риска» для последующего углубленного обследования; клинико-психологическое, психофизиологическое и психопатологическое обследование работающих; организация и проведение биохимических, психофизиологических, цитогенетических, эмбриологических и др. исследований с привлечением профильных специалистов; сбор первичной информации о смертности, инвалидности, заболеваемости (соматическое и психическое здоровье), о вызовах скорой помощи, включая математико-статистическую обработку и анализ данных; постоянный санитарно-гигиенический мониторинг условий труда и состояния окружающей среды; анализ причинно-следственных связей в системе «человек-среда обитания» с использованием разработанной методологии комплексной медицинской экспертизы ситуации и современного информационно-аналитического обеспечения.

Основные задачи, решаемые на предприятиях для установления причинно-следственных связей фактора с заболеванием, включают следующее:

- установление для каждой нозологической формы порогового уровня заболеваемости, который в последующем служит критической точкой отсчета;
- клинико-статистический анализ и оценка заболеваемости отдельных групп работающих, проживающих в различных регионах и на различных территориях;
- установление «индикаторных» для данных групп работающих нозологических групп болезней;

- определение групп повышенного риска развития заболеваний среди работающих, обусловленных условиями труда, и конкретными факторами среды обитания;

- проведение дополнительных специальных психолого-психиатрических, психофизиологических, клинико-инструментальных, биохимических и иммунологических исследований;

- внедрение клинико-психопатологических и клинико-физиологических критериев ранней диагностики профпатологии.

Разработанные «Регистры здоровья» работающих в экстремальных условиях предусматривают: создание баз данных о состоянии здоровья работающих в экстремальных условиях; сбор, систематизацию и хранение информации в базах данных о состоянии здоровья работающих в экстремальных условиях; ведение «Регистров здоровья» работающих, с учетом динамики заболеваемости, результатов дополнительных медицинских исследований и выявление вредных факторов риска; систематический контроль за своевременностью и полнотой прохождения диспансерных медосмотров для заполнения «Регистра здоровья»; проведение анализа, полученной медицинской информации и сравнение имеющихся показателей с фоновыми показателями здоровья; организация медицинского контроля за достоверностью, заполняемых отчетных форм «Регистра здоровья» и передачей полученной информации в базовый центр для оперативного отслеживания ситуации на объектах; ведение мониторинга групп повышенного риска на предприятии для углубленного обследования.

При проведении комплексных исследований по оценке состояния здоровья работающих используется следующий алгоритм:

- комплексное исследование состояния «фоновое» здоровья работающих с применением адекватных математико-статистических методов обработки результатов для последующей оценки всех изменений по классам болезней;

- мониторинг состояния здоровья работающих для своевременного выявления расстройств здоровья с определением клинико-патогенетических механизмов развития заболеваний;

- проведение комплексной оценки и анализа изменения состояния здоровья работающих осуществляются в соответствии с зависимостями «доза – время – эффект»;

- комплексная оценка состояния здоровья работающих осуществляется по специальной схеме для организации диспансерных наблюдений групп повышенного риска;
- проведение экспертизы для установления связи заболеваний с возможным вредным фактором по специально разработанной программе с госпитализацией в профильную клинику;
- формирование научно обоснованной системы укрепления здоровья в условиях санаторно-курортного лечения и реабилитации.

Таким образом, предложенная система сохранения психического здоровья персонала, работающего на предприятиях с экстремальными условиями труда, необходима для научного обоснования комплексных мероприятий, как в производственных условиях, так и в иных условиях жизни и деятельности. Также необходимо пересмотреть существующие и разработать новые, с учетом современных требований, нормативно-методические материалы по обоснованию системы психогигиены, психопрофилактики и психотерапии для лиц, работающих в экстремальных условиях. Имеющийся научно-практический опыт целесообразно использовать для формирования научно обоснованных государственных мероприятий по сохранению психического здоровья работающих.

К ВЫБОРУ АТТРИБУТОВ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Н. И. Хотько, А.А. Трегуб

ФБГУ «Государственный НИИ промышленной экологии», г. Саратов

info@sar-ecoinst.org

Устойчивость экологического равновесия и нормального функционирования территории находится в зависимости от внешней и внутренней антропогенной нагрузки. К первой относятся биогеохимические нарушения, ко второй – антропогенные изменения, обусловленные непосредственным контактом природы и человека.

Довольно полная оценка ответов биоты на воздействие антропогенных факторов может быть достигнута при изучении всех уровней иерархически организованных биологических систем от молекулярного до биоценотического. В этой связи возникает надобность выявления несложно контролируемых показателей, позволяющих диагностировать экологически опасный уровень атмосферического воздействия на ранних стадиях до наступления необратимых изменений. Для полного

анализа управляемой ситуации необходима не только сравнительная, но и критериальная оценка. Она предполагает определение основных характеристик управляемой системы, на основании которых производится анализ её состояния. При этом для сложной системы характерна детализация критериев на каждом уровне. Например, критерием для медико-биологической ситуации, как система, может быть состояние здоровья населения, как подсистема.

В свою очередь, в качестве мерила здоровья определённой группы населения может быть состояние иммунной защиты организма. Такое состояние может быть оценено наличием тех или иных иммуноглобулинов, иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем необходимо выделять приоритетные критерии, используемые для управления медико-экологической ситуации. При этом представляется целесообразным учитывать следующие признаки: информативность; доступность определения; адекватность ситуации; значимость; надёжность; своевременность. Невозможно рекомендовать какие-то универсальные критерии, характерные для всех ситуаций.

Например, в выборе приоритетных критериев санитарно-гигиенической ситуации может оказать медико-экологическое районирование, принципиальной чертой которого, является то, что его основу составляет местные, характерные территории, особенности причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и факторами, его определяющими. Разумеется, что к числу приоритетных критериев должны быть отнесены те, которые отражают данную медико-экологическую ситуацию. Важность элемента определяется при помощи экспертных оценок и может значительно варьировать в зависимости от состояния системы в целом и её характеристик (Беляев Е.Н.,1996). В определении значимости факторов окружающей среды важную роль играют критерии опасности, т. е. возможности воздействия определённого фактора на состояние здоровья населения. Поэтому при управлении состоянием среды обитания приоритет отдаётся снижению и исключению наиболее опасных факторов вредного воздействия. Надёжность критерия определяется его устойчивостью как индикатора состояния системы, его определённым местом в комплексе причинно-следственных связей. Например, уровень содержания ксенобиотиков в крови и органах-мишенях достаточно надёжно характеризует индивидуальную нагрузку на организм, в то время как концентрация того же вещества в слюне и моче зависит от ряда других факторов. К настоящему времени разработано достаточно тест-систем и способов оценки состояния здоровья людей, например, значение соотношения гематологических и биохимических показателей при

гигиенической оценке состояния неспецифической резистентности; определение иммуноглобулинов; эволюция иммунологических показателей (ПЦР, серологические реакции) при респираторных инфекциях и т. д., однако практически все из них требуют специальных исследований (Bruno G. et al., 1999; Беляев Е.Н., 2000). Перспективно использование маркерных показателей, например, при помощи факторного анализа, цитогенетических тестов, что позволяет выбрать доступные средства для оценки состояния здоровья населения, не снижая информативных критериев. Выбор критериев для управления медико-экологической ситуацией целесообразно осуществлять с учётом всех перечисленных признаков. При этом допустимо определение приоритетных критериев с возможным изменением приоритетности по мере коррекции экологической обстановки. Количественным выражением критериев служат величины показателей. В качестве целевых или критериальных показателей могут использоваться национальные, региональные или групповые стандарты или рекомендуемые уровни. Если в качестве критерия принимаются загрязнения окружающей среды, то показателем будут концентрация вредного вещества, а целевым критерием может быть предельно доступная концентрация того же вещества в объектах среды обитания.

При оценке состояния здоровья, очевидно, что показателями будут уровни заболеваемости и смертности различных видов общей, по возрастной, по причинам и т. д. Относительно целевых показателей, то они могут быть определены несколькими способами. Таким образом, целью управления медико-экологической ситуацией является такое состояние системы, при котором отдельные её элементы и причинно-следственные связи будут характеризоваться комплексом показателей, соответствующих целевым уровням. Несомненно, что проблема выборов критериев определения целевых уровней имеют большое значение при управлении медико-экологической ситуацией (Хотько Н.И., Коломиец В.В., 2002).

К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ОПАСНОСТИ ТЕРРИТОРИЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Н.И. Хотько, А.П. Трегуб

ФГБУ «Государственный НИИ промышленной экологии», г. Саратов

info@sar-ecoinst.org

В наши дни концепция оценки риска здоровью населения практически глобально рассматривается в качестве главного механизма разработки и принятия управленческих решений в области охраны здоровья и разработки профилактических

мероприятий противодействия вредным факторам среды обитания. В связи с этой концепцией была разработана программа по изучению и оценке риска для здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий опасных промышленных объектов [1]. Вместе с тем в настоящее время в теории и практике довольно свободное использование терминов «экологическое и т.п. благополучие», «химическая, биологическая, экологическая безопасность». Нет определения терминов «опасность» и «риск». Есть широко принятая формулировка Комитета по восприятию риска и информированию о нём Национального исследовательского совета США – «опасность – действие или явление, причиняющее потенциальный ущерб или вред людям или предметам». Масштабы возможного ущерба или вреда определяются Комитетом как «величина» опасности, которая выражается «числом лиц или предметов, которые могут подвергнуться её действию, а также серьёзностью последствий». Ныне оценка степени экологической опасности в целом, влияния факторов окружающей среды (ОС) на растительный и животный мир осуществляется по трём основным направлениям экологического надзора – биологический мониторинг, химические и радиологические исследования [2]. При этом принимаются во внимание все возможные (изучаются доступные) признаки влияния факторов ОС на биоту. С позиций экологической эпидемиологии нами предлагается оценивать состояние той или иной территории при помощи «экологического потенциала». При этом экологический потенциал (ЭП) – рассматривается как показатель взаимодействия природных и социальных факторов, отражающих степень потенциальной опасности определенной территории для населения в определенные отрезки времени. Другими словами «экологический потенциал» следует рассматривать как количественную меру состояния территории [3]. В детальном порядке разрабатывается комплексная балльная экспертная оценка степени опасности конкретно той или иной промышленной зоны с учётом состояния окружающей среды и природных ресурсов (атмосферный воздух, гидросфера, почва и растительный и животный миры, радиационная, метеорологическая, санитарно-гигиеническая обстановки, природные катастрофы и стихийные бедствия) производственного процесса, технической оснащённости, человеческого фактора, времени и т.д. Учитываются: данные медико-экологического районирования (т.к. его экспертную основу составляют территориальные особенности причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и факторами его определяющими), выявление экологозависимых заболеваний. В дальнейшем

планируется разработка компьютерной программы, обеспечивающей автоматизированную оценку ЭП.

Очевидно, что предложенный нами подход может оказать существенное влияние на решение следующих вопросов: независимой экспертизы и объективной аргументации дальнейшего наращивания (использования) или сокращения промышленного потенциала на той или иной загрязненной территории; объективной оценки возможности градостроительства, расселения людей; оптимизации сроков проведения, разработанных с участием гигиенистов, долгосрочных программ, конечного поэтапного улучшения условий жизни населения в конкретных административных районах; направленного, научно обоснованного выделения материальных средств, в первую очередь, в наиболее экологически опасные районы.

Литература

1. Нагорный С.В. и др. // Сб. трудов Всероссийской научн. практич.конфер. «Химическая безопасность РФ в современных условиях». – СПб. – 2010. – С.290-292
2. Khotko N.i. et al. // Os cadernos do Gabinete Regional da OMS para a Europa. Luanda. – 2012. – P. 123-126
3. Khotko N. et al. 4-th International Conf. on ecology.13 june 2011, Annapolis Merilend, – USA. – P. 617-618

КОРРЕКЦИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ВТОРИЧНОГО (ПЕЧЕНОЧНОГО)

ГЕМОПОЭЗА ЭМБРИОНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Л.В. Шабашева, В.Б. Попов, Г.А. Протасова, Ю.В. Голубенцева

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Целью настоящей работы явилась разработка и апробация методов коррекции поражения вторичного (печеночного) кроветворения у эмбрионов, с помощью современных клеточных технологий, в частности направленно дифференцированных эмбриональных стволовых клеток и суспензий клеток фетальных органов, содержащих прогениторные клетки эндотелиального и гемопоэтического ряда. Для достижения данной цели были проведены: отработка модели поражения вторичного (печеночного) гемопоэза, поиск и апробация путей трансплантации клеточного материала в эмбриональные ткани после воздействия токсикантами, отработка способов получения и культивирования клеточного материала, оценка его свойств и характеристик методами иммунофлуоресцентного и молекулярно-генетического анализов, и оценка

роли трансплантируемого материала в обеспечении восстановительных процессов вторичного гемопоэза.

В качестве модельного препарата повреждающего вторичный гемопоэз был выбран 5-фторурацил, так как этот известный патоген вызывает анемию плода при введении матери во время беременности, активно воздействует на гемопоэз, ангиогенез, деление клеток и т.п. Мы воспроизвели и модифицировали эксперименты Shuey с соавторами (1994). Для этого беременным самкам крыс утром на 14-й ДБ п/к инъектировали 5-ФУ в дозе 40 мг/кг. На 16-й ДБ извлекали эмбрионы и приготавливали мазки крови. Самкам мышей 5-ФУ инъектировали в/б в дозе 30мг/кг на 13 ДБ, а на 15 ДБ извлекали эмбрионы и приготавливали мазки, на которых определяли количество ядерных эритробластов и эритроцитов. Анализ мазков показал статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение процентного числа клеток (эритробластов) в мазках крови эмбрионов крыс и мышей после введения беременным самкам 5-ФУ и достоверное уменьшение ($p < 0,001$) количества эритроцитов в эмбриональном кровотоке, что собственно, и определяет анемию плода. После отработки модели поражения гемопоэза была проведена серия экспериментов по восстановлению печеночного кроветворения. Для этого после утреннего введения беременным животным 5-фторурацила, приблизительно через шесть часов под общим наркозом самкам делали надрез и извлекали матку с плодами, которым инъектировали различные клеточные суспензии, крысам интраамниально, мышам интраэмбрионально. Разрез зашивали, а на 15 и 16 ДБ животных умерщвляли, из матки извлекали плоды, разрезали сосуды ЖМ и приготавливали мазки крови, на которых определяли количество ядерных эритробластов и эритроцитов. Перед трансплантацией клеточный материал (мезенхимные клетки, полученные из ЭСК мыши (мЭСК) и из фетальных костномозговых клеток человека (чМСК), первичная культура гепатоцитов мыши, суспензии фетальных клеток печени (СФКП) и головы мыши (СФКГ), культура нейрональных клеток (сфер)) был охарактеризован и оценен иммунофлуоресцентными и молекулярно-генетическими методами. В качестве маркеров использовали антитела к виментину, десмину, CD44, CD45, CD73, CD90, CD105 - маркеры мезенхимных и гемопоэтических стволовых клеток, цитокератину-19 – специфического поверхностного маркера билиарных и стволовых печеночных клеток, АФП (а - фетопротеин) – маркера фетальных гепатобластов и показателя их секреторной активности, FLK1 – рецептора эндотелиального фактора роста сосудов. Для оценки собственных регенераторных процессов, в качестве положительного контроля,

дополнительной группе мышей, после введения 5-ФУ, инъецировали фосфатно-солевой буфер (PBS) в объеме 20 мкл. Через 48 часов, как и в предыдущих случаях, готовились препараты мазков крови. Подсчет количества ядерных эритробластов и эритроцитов показал, отсутствие нормализации кроветворения, так как количество этих клеток статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от контрольных значений и соответствовало значениям в группе с введением только 5ФУ.

В результате проведенной коррекции интраамниональная трансплантация чМСК и мЭСК восстанавливала через 48 ч нормальный статус кроветворения в печени подопытных плодов крыс, процент ядерных (эритробласты) и безъядерных (эритроциты) клеток в группах с введением человеческих и мышинных трансплантатов статистически не отличались от контрольных значений. Восстановление гемопоэза произошло в обеих группах, статистически значимые ($p < 0,05$, $p < 0,01$) показатели снижения количества ядерных клеток и увеличения числа эритроцитов в сравнении с группой с введением 5-ФУ, не получавшей лечения, доказывают данный факт. Так же был получен эффект восстановления ($p < 0,001$) вторичного кровообращения у анемичных эмбрионов мыши, после интраэмбрионального введения клеток первичной культуры гепатоцитов мыши.

Эксперименты показали, что вне зависимости от типа дифференцировки клеток (и недифференцированного состояния), от способности клеток дифференцироваться или нет в гемопоэтическом направлении, восстановление кроветворной функции пораженной 5ФУ печени плода происходило при использовании любых из применяемых типов клеток. В таком случае, стоит ли стремиться к определённой дифференцировке клетки для последующего ее встраивания в специфические по функции места или, может быть, можно обойтись, например, клеточной суспензией родственной ткани, которая будет способствовать скорейшему восстановлению утраченной функции. Для этого мы выделили печень плодов мыши 13-го ДР и приготовили из нее, суспензию клеток, которая была интраэмбрионально трансплантирована плодам подопытных мышей подвергшихся действию 5-фторурацила. Инъецированная суспензия фетальных клеток печени мыши 13-го ДР, через двое суток полностью восстановила процессы кроветворения печени эмбриона, количество ядерных эритробластов в группе с трансплантацией СКФП статистически достоверно ($p < 0,001$) было меньше, чем в группе с введением только 5-фторурацила, а соответственно число эритроцитов значительно ($p < 0,001$) больше. Поскольку СКФП, трансплантированная пораженным 5ФУ плодам мыши восстанавливала кроветворение,

применили суспензию клеток той ткани, которая практически не имеет прямого контакта с печенью и небогата близкими по иммунофенотипу клетками – суспензию клеток головы эмбриона мыши. Вероятность того, что суспензия клеток головы эмбриона мыши 13 дня развития, способна восстановить кроветворную функцию печени, чрезвычайно мала и в случае положительного результата давала бы повод для изучения подобных клеток и тканей, способствующих восстановлению кроветворения. Однако результаты оказались неожиданными, процент ядерных клеток в мазке крови эмбрионов статистически значимо ($p < 0,001$) был снижен, а процентный показатель числа эритроцитов увеличен ($p < 0,001$) относительно группы, не получавшей лечения СКФГ.

Результаты введения плодам мыши нейрональных сфер, полученных из клеток головного мозга крысиных эмбрионов 12 ДР, показали статистически значимые различия ($p < 0,01$) в количестве ядерных эритробластов и эритроцитов относительно контрольных значений, но их влияние на процесс восстановления вторичного гемопоэза было не столь эффективно как в предыдущих экспериментах.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что введение беременным животным 5-ФУ в дозах 30 мг/кг и 40 мг/кг значимо снижало в крови эмбрионов количество эритроцитов и увеличивало уровень бластных форм. Интраэмбриональная трансплантация клеток приводила – вне зависимости от их типа – к восстановлению численности безъядерных (эритроциты печени) и ядерных (эритробласты ЖМ) форм клеток красной крови.

Таким образом, во всех случаях отмечена достоверная коррекция (восстановление) вторичного (печеночного) кроветворения. Причем это происходило, как в случаях применения клеток способных к активизации и/или прямому участию в процессах восстановления кроветворения в эмбриональной печени (первичная культура гепатоцитов, СКФП), так и при трансплантации клеток не способных к трансформации в эритроциты, но способных к восстановительным процессам кроветворения (мезенхимные клетки, полученные из ЭСК мыши и из фетальных костномозговых клеток человека, СКФГ, нейрональные сферы).

Стоит отметить, что экспериментальное моделирование анемии плода и последующая терапия (коррекция) индуцированных патологических процессов с помощью клеточных технологий – новое приоритетное направление, поскольку в ряду разработок такого рода, как правило, отсутствует лечение пренатальных заболеваний.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ ПРОДУКТОВ
ДЕСТРУКЦИИ ШУМОПОГЛОЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ

Н.С. Эрдниева, И.П. Михайлюк, С.Г. Седунов, О.М. Демидов

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

ФСТЭК России, г. Дубна

Natalya.erdnieva@niipa.ru

Широкая распространенность шумопоглощающих материалов (ШПМ) делает актуальным изучение безопасности воздействия продуктов деструкции (ПД), образующихся в процессе разложения полимеров. Продукты деструкции могут образовываться при горении (воздействие высоких температур) и в повседневной деятельности (ультрафиолетовое излучение, перепады температур, окисление кислородом воздуха и т.д.). В процессе горения ПД способны вызывать острые отравления, а при длительном разложении наблюдается хроническое воздействие на организм человека. При этом состав ПД в обоих случаях достаточно сложный, что требует изучения как отдельных компонентов, так и смесей веществ, образующихся при разложении ШПМ, в острых и хронических экспериментах.

Целью проведения токсикологических исследований является моделирование на экспериментальных животных патологических состояний, воспроизводящих таковые у человека, при возможном воздействии ПД, позволяющих изучить патогенетическую структуру и механизмы формирования исследуемых процессов.

В зависимости от пути поступления ПД в организм биологического объекта любого вида изменяются скорости его поступления в кровоток и достижения мишени атаки, характер токсического действия, процессы метаболизма и выведения, что, в конечном итоге, определяет формирование наиболее важных показателей специфической активности и острой токсичности: величин доз, быстроедействия. Методически оценка острого и хронического воздействия физиологически активных веществ (ФАВ) несколько отличается, но в целом комплекс исследований сопоставим и полностью представлен в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (А.Н. Миронов, 2012). Информация, полученная при проведении исследований, в значительной мере зависит от валидности модели, то есть от степени ее соответствия патологическому состоянию, которое она призвана отражать. Отсутствие вида лабораторных животных (ЛЖ), полностью идентичного человеку по комплексу исследуемых свойств, вынуждает использовать в токсикологических исследованиях несколько видов ЛЖ одновременно с целью подбора

оптимума видов для получения максимально полезной информации, необходимой для количественной и качественной оценки действия ПД на организм человека.

На начальном этапе ФАВ исследуют на одном виде ЛЖ (белые нелинейные крысы) при внутривенном воздействии, обеспечивающем условия для проявления максимальной активности. Уникальность вида обусловлена не только тем, что он позволяет проводить исследования на большом количестве животных, но и тем, что молекулярная и клеточная биология нервных клеток имеет высокую степень гомологии с человеком, а имбридинг гарантирует относительную гомогенность особей.

На следующем этапе изучается воздействие ПД на обоснованных видах животных при различных путях воздействия. Критериями правомочности и надежности условий моделирования являются пространственное сходство или общность морфофункциональных характеристик органов и систем у человека и его модели; единство или сходство метаболических, нейрорегуляторных, двигательных, эндо- и экзокринных функций; единство или сходство эффектов критических систем и органов по их реагированию на выбранное исследуемое воздействие; сопоставимость параметров, качественно оцениваемых и математически описываемых.

При экспериментальной оценке специфической активности и острой токсичности особое внимание уделяется оценке функциональных изменений, что позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к ПД. Оценка артериального давления и ЭКГ проводится с помощью электрокардиографа Hereen Screen 60G Vet и ветеринарного тонометра PetMap с цифровым дисплеем.

Для изучения деятельности ЦНС у мелких ЛЖ используются методики изучения поведения при воздействии ПД в различных установках и камерах, у собак – методика оценки спонтанного поведения с помощью тестовых оценок с последующим применением теста обсчета симптомокомплекса, ЭЭГ с помощью системы для амбулаторного мониторинга ЭЭГ и ПСГ «Нейрон-Спектр-СМ».

Исследование функций ЖКТ у крупных ЛЖ проводится с помощью эндоскопического видеоскопа CV-150. Изменение рН каждого отдела ЖКТ определяется с помощью ацидогастрометра микропроцессорного АГМ-МП-03-1. На всех стадиях изучения ПД производится забор биоматериалов для проведения лабораторных клинических и аналитических исследований.

При наступлении целевого эффекта проводится изучение патологоанатомической и гистологической картины. Для решения данной задачи используются автоматизированная вакуумная система обработки тканей Leica ASP200,

заливочная станция Leica EG 1150H, ротационный микротом Leica RM 2235, стейнер Leica ST5020, микроскоп Leica DMD108.

Вся совокупность проводимых исследований позволяет моделировать на ЛЖ возможные патологические состояния различной этиологии, возникающие при воздействии ПД, в хронических и острых экспериментах, и осуществлять их перенос на человека.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ СВЕДЕНИЙ ОБ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Л.В. Янно, М.Н. Пименова

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Многие химические вещества обладают в разной степени мутагенным, канцерогенным гонадо-, эмбрио-, иммунно-, нейротоксическим или тератогенным свойствами. Все эти эффекты относятся к так называемым «отделенным последствиям влияния химических соединений» на человека.

С целью изучения отдаленных последствий у работников химических предприятий, медико-санитарное обеспечение которых было возложено на ФМБА России, в 1984 году в составе клинического отдела ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России была организована лаборатория «отделенных последствий действия химических веществ на человека».

Приступая к проведению исследований в этом направлении нам представлялось интересным проанализировать и систематизировать работы, посвященные отдаленным последствиям, в потоке токсикологической литературы; оценить методические подходы к оценке отдаленных последствий в клинике; по структуре публикаций оценить правильность систематизации отдаленных последствий, предложенной ранее; дать характеристики веществ, которые могут вызывать отдаленные последствия; сопоставить интерес к ним в экспериментальных и клинических исследованиях; сопоставить методическую вооруженность при исследованиях отдаленных последствий в отечественной и зарубежной литературе. В связи с этим был проанализирован поток рефератов, опубликованных в реферетивном журнале 75 «Токсикология» за 1976-1984 гг. (540 тыс. рефератов).

При анализе мы остановились на наиболее перспективных вопросах отдаленных последствий действия химических веществ: генетических, иммунных и

диспластических (на примере поражения слизистых оболочек). Нас интересовала, прежде всего, разработка подходов к установлению эффекта отдаленных последствий контакта с химическими веществами.

Проведенный анализ литературы свидетельствовал о неослабевающем интересе исследователей к проблеме отдаленных последствий. Вместе с тем ряд вопросов изучения отдаленных последствий при действии химических веществ на человека не нашел должного отражения в литературе. В классификации клинических проявлений отдаленных последствий, разработанной сотрудниками клинического отдела ФГУП «НИИ ГПЭЧ» в 1975-1979 годах и опубликованной в 1981 году (Мусийчук Ю.И., Янно Л.В.), учитываются преимущественно клинические формы отдаленных последствий. В этой классификации выделены опухолевые и неопухолевые формы отдаленных последствий. Практически все выделенные формы отдаленных последствий подтверждены данными клинических и экспериментальных наблюдений, это позволило дополнить данную классификацию разделом иммунологической патологии (см. схему). Формы отдаленных последствий острых и хронических интоксикаций химическим веществом

Таблица. – Формы отдаленных последствий острых и хронических интоксикаций химическим веществом

Опухолевые формы		Неопухолевые формы			
		Функциональные	Органические		
Развивающиеся по прямому механизму действия (инициация) или опосредованному (промоция)	Дисгормональные опухоли (матка, яичники, надпочечник и др.)	а) изменения личности (реактивные состояния, психозы)	Апластические и гипопластические (панмиелоцитоз, анемия, атрофические и гипотрофические состояния слизистых и т.д.)	Склеротические а) пневмосклероз б) дистрофии и цирроз печени в) энцефалопатия г) миокардиодистрофия и кардиосклероз д) атеросклероз сосудов е) нефросклероз	Действие на потомство а) самопроизвольный аборт б) вторичное бесплодие в) физические, психические и функциональные дефекты г) соматическая дисплазия д) врожденные уродства
		б) дисгормональные состояния в) вегетативно-сосудистые дисфункции г) астеноневротические синдромы д) вегетативная полиневропатия е) сенсibilизация организма ж) иммунодефицитное состояние			

Анализ и систематизация работ, посвященных отдаленным последствиям действия химических веществ на человека показал:

1. Для оценки отдаленных последствий воздействия химических веществ среди цитогенетических исследований наиболее перспективным является микроядерный тест, благодаря его простоте и возможности оценки мутагенного эффекта воздействия у одного человека одновременно в ряде тканей и органов.

2. Для оценки мутагенного воздействия химических веществ на половые клетки в популяциях человека необходим учет частоты самопроизвольных аборт, врожденных пороков развития, индикаторных и сторожевых фенотипов.

3. Слизистая оболочка полости рта может быть использована для биологического мониторинга мутагенного и канцерогенного действия химических веществ на человека.

4. Воздействие химических веществ, обладающих канцерогенным и мутагенным действием, характеризуется увеличением предопухолевых (лейкоплакия, красный плоский лишай) и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, которые могут быть положены в основу выявления неблагоприятных факторов окружающей среды на человека.

5. Степень диспластических нарушений при цитологическом исследовании эпителия слизистой оболочки полости рта не всегда соответствует стадии лейкоплакии, т.е. цитологические и цитогенетические нарушения могут предшествовать клиническим проявлениям.

6. Для изучения выявления химического фактора на иммунную систему рекомендуются методы выявления специфических антител, усиления аутоиммунных реакций и изменения клеточного и гуморального иммунитета. Установление латентной сенсибилизации может оказаться полезным для прогнозирования возникновения аллергозов и принятия своевременных профилактических мероприятий. Если учесть значение иммунной системы для контроля за изменением клеток, участие ее в бласттрансформации, то определение иммунологического статуса окажется крайне важным для прогнозирования возможных отдаленных последствий действия химических веществ на человека.

Проведенный анализ литературы позволил определить основные методологические направления в области прогнозирования и диагностики отдаленных последствий действия химических веществ на человека, которые в последствии были апробированы и внедрены в практику клинического отдела ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России при оценке состояния здоровья лиц, контактирующих в процессе своей трудовой деятельности с КРТ, ФОВ и населения, проживающих в зоне защитных мероприятий объектов по получению и уничтожению химического оружия.

С точки зрения химического канцерогенеза одним из направлений вновь созданной лаборатории являлась апробация метода клинического осмотра слизистой полости рта и оценка информативности цитологического метода исследования с целью

выявления дисплазии слизистой оболочки при воздействии химических веществ, оценки возможности использования клеток эпителия слизистой полости рта человека для экспресс выявления мутагенного воздействия химических веществ на хромосомном уровне с помощью метода учета микроядер. В связи с вышеизложенным нами было проведено обследование лиц, контактирующих в производственных условиях с широким набором химических веществ, в том числе с нитрозодиметиламином (НДМА), признанным канцерогеном.

Всего было обследовано 666 человек основной группы и 221 человек группы контроля. Среди обследованных основной и контрольной групп было 68,7 % и 53,8 % мужчин соответственно. Преимущественно обследованы лица от 40 лет и старше, со стажем работы с химическими веществами 10-15 лет. Обследование включало: осмотр слизистой оболочки полости рта врачом-стоматологом (887 чел.), цитологическое (241 чел.) и цитогенетическое исследование (242 чел.). Материалом для цитологического исследования являлся соскоб с поврежденной поверхности слизистой оболочки полости рта стоматологическим шпателем (Годорожа П.Ф., Забежинский М.А., Пучков Ю.Г., 1983). Цитогенетическую активность химических веществ определяли с помощью метода учета клеток с микроядрами в слущивающихся клетках эпителия слизистой полости рта, предложенной Стихом с соавторами (Stich H.F., Stich W., 1982; Stich W. Rosin M.P., Vallejera M.O., 1984).

Как показали клинические наблюдения у лиц, имеющих контакт с химическими веществами, статистически значимо чаще диагностированы предопухолевые (лейкоплакия – 15,9 %, красный плоский лишай – 11,2 %) и воспалительные заболевания парадонта и слизистой оболочки полости рта (пародонтит – 54,0 %, гингивит – 1,8 %, хейлит – 8,8 %). Самая высокая частота лейкоплакии выявлена у лиц с хронической интоксикацией НДМГ – в 33,0 % случаев, что в 4 раза превысило уровень лейкоплакий в контрольной группе. Практически во всех случаях лейкоплакия диагностирована была впервые. Цитологическое исследование выявило более чем у 50,0 % обследованных основной группы дисплазию клеток поверхностного эпителия слизистой ротовой полости II и III степени. При этом степень диспластических нарушений при цитологическом исследовании не всегда соответствовала стадии лейкоплакии, т.к. цитологические нарушения могут предшествовать клиническим проявлениям. Для дисплазии вследствие воздействия химического фактора характерно преобладание голоядерных клеток и клеток с вакуолями ядер и цитоплазмы.

Полученные результаты стоматологического осмотра и цитологического исследования согласуются с данными цитогенетического анализа клеток эпителия слизистой полости рта. У обследованных основной группы с диагностируемыми предопухолевыми заболеваниями (лейкоплакия, красный плоский лишай) отмечена тенденция к увеличению частоты клеток с микроядрами.

Результаты нашего исследования совпадают с данными, полученными ранее Стихом с соавторами, показавшими корреляцию высокой частоты клеток с микроядрами в эпителии слизистой полости рта у индивидов, употребляющих канцерогенные жевательные смеси, со случаями лейкоплакий и карцином полости рта в этих популяциях.

Таким образом, для прогнозирования и диагностики отдаленных последствий при воздействии химических веществ наряду с современными методами раннего выявления канцерогенного и мутагенного эффекта целесообразно продолжить проведение цитологических и цитогенетических исследований эпителия слизистой оболочки полости рта, что может быть использовано для доказательства распространенности химического поражения при эпидемиологических исследованиях.